

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. Jens Minnerup

**Verbesserte Differenzierbarkeit zwischen Morbus Parkinson und  
Richardson-Syndrom durch kombinierte MR-Relaxometrie und  
Volumetrie**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Liliane Reinkober  
aus Essen

Lübeck, 2025

1. Berichterstatter\*in: PD Dr. rer. nat. Marcus Heldmann  
Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Peter Lamprecht

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.10.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Meiner Familie gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Gegenstand der Arbeit</b>	6
<b>2. Einleitung</b>	7
2.1. Klassifikation der Parkinson-Syndrome	7
2.2. Die Parkinson-Krankheit	8
2.3. Die Progressive Supranukleäre Blickparese	9
2.4. Differenzierung von Morbus Parkinson und Richardson-Syndrom	11
2.5. Funktion und Homöostase von zerebralem Eisen	12
2.6. Histopathologischer Nachweis der Eisenablagerungen beim Morbus Parkinson und der Progressiven Supranukleären Blickparese	14
2.7. Hypothesen zu neurodegenerativen Prozessen in Verbindung mit Eisen	15
2.8. Bisherige Befunde zur Suszeptibilität und Volumetrie beim Morbus Parkinson und der Progressiven Supranukleären Blickparese	16
2.8.1. Konventionelle MR-Befunde	16
2.8.2. Suszeptibilität	17
2.8.3. Volumetrie	18
2.9. Fragestellung	19
<b>3. Methoden</b>	20
3.1. Studienteilnehmer und Kontrollen	20
3.2. Bildgebungsprotokoll	21
3.3. Datenanalyse	22

3.4.	Festlegung der ROIs	24
3.5.	Statistische Analyse	25
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1.	Teilnehmer	27
4.2.	Interrater Reliabilität	28
4.3.	Eisenablagerung in den subkortikalen Kernen des Großhirns	29
4.4.	Atrophie-Raten in den subkortikalen Kernen und im Hirnstamm	32
4.5.	Korrelation von R2'-Werten und Volumetrie	33
4.6.	Korrelation von R2'-Werten und Volumetrie mit klinischen Parameter	33
4.7.	Lineare Diskriminanzanalyse	34
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
5.1.	Interpretation der relaxometrischen Ergebnisse	36
5.2.	Interpretation der volumetrischen Ergebnisse	39
5.3.	Konsequenzen aus den Ergebnissen für Diagnostik und Therapie	41
5.4.	Limitationen	42
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>62</b>

## 1 Gegenstand der Arbeit

Parkinson-Syndrome umfassen unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen, deren gemeinsames klinisches Hauptmerkmal die Bradykinese ist. Die Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson, MP) tritt hierbei am häufigsten auf und muss von hereditären, sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen (PS) abgegrenzt werden. Zur Gruppe der atypischen PS gehört die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP). Ihre klinische Hauptvariante ist das Richardson-Syndrom (RS). Insbesondere in der Frühphase der Erkrankungen ist die klinische Differenzierung häufig schwierig und fehlerbehaftet. Bisher existieren keine spezifischen Biomarker, die eine sichere *in vivo* Unterscheidung erlauben. Die finale Diagnose kann nur histologisch, d.h. postmortal, gestellt werden.

In histopathologischen Untersuchungen zeigen der MP und die PSP eine krankheitsspezifische Atrophie ausgewählter Hirnregionen sowie einen veränderten Eisenmetabolismus, insbesondere im Bereich des extrapyramidal-motorischen Systems. Die Akkumulation von Eisen führt zu einem veränderten Relaxationsverhalten von Wasserstoffmolekülen. Lokale Magnetfeld-Inhomogenitäten können durch die Magnetresonanztomographie (MRT) mithilfe MR-relaxometrischer Sequenzen, wie z.B. der reversiblen transversalen Relaxationsrate ( $R2'$ ) detektiert werden. Als Konsequenz könnte die  $R2'$ -Sequenz regionale Unterschiede in der Eisenakkumulation zwischen dem MP und der PSP aufzeigen und die *in vivo* Diagnostik verbessern. Neben dem veränderten Eisenstoffwechsel können auch unterschiedliche Atrophiemuster der beiden Parkinsonerkrankungen mithilfe der MR-Volumetrie bestimmt und in einem multiparametrischen Ansatz aus Relaxometrie und Volumetrie zur besseren Differenzierbarkeit beitragen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Hypothese, wonach eine kombinierte MR-Relaxometrie und Volumetrie eine Überlegenheit in der Diskrimination der Parkinson-Krankheit und der Progressiven Supranukleären Blickparese im Vergleich zu den einzelnen Modalitäten zeigt.

## 2 Einleitung

### 2.1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Parkinson-Syndrome zeichnen sich klinisch durch das Kardinalsymptom der Bradykinese aus. Neben der Parkinson-Krankheit oder Morbus Parkinson (MP) werden hereditäre, sekundäre und atypische Parkinson-Formen unterschieden.

Der Morbus Parkinson ist mit 75 % das häufigste Parkinson-Syndrom (Diener und Putzki 2008). Zur Diagnosestellung muss neben dem obligaten Nachweis der Bradykinese mindestens eines der weiteren Kardinalsymptome (Ruhetremor und Rigor) vorliegen (Postuma et al. 2015). Neben den motorischen Kardinalsymptomen können auch nicht-motorische Symptome auftreten.

Hereditäre Verlaufsformen liegen bei ca. 1,1% der Betroffenen mit einem Parkinson-Syndrom vor und weisen eine familiäre Häufung und in der Regel früheren Erkrankungsbeginn auf. Für diese familiären Parkinson-Syndrome wurden Mutationen in diversen Genloci (wie SNCA, Parkin, DJ-1, PINK1, LRRK2 und VPS35) mit autosomal-dominantem als auch autosomal-rezessiven Erbgang beschrieben (Hernandez et al. 2016).

Zu den sekundären Parkinson-Syndromen zählen verschiedene, mitunter kurativ therapierbare Grunderkrankungen, die eine Parkinson-Symptomatik auslösen können. Hierzu gehören unter anderem vaskuläre Erkrankungen (z. B. die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie), ein Normaldruckhydrozephalus, Tumorerkrankungen, traumatische Erkrankungen (z. B. die Boxer-Enzephalopathie), infektiöse Erkrankungen (z. B. die AIDS-Enzephalopathie), metabolische Erkrankungen (z. B. Morbus Wilson), Intoxikationen (z. B. mit MPTP, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) sowie medikamentös induzierte Nebenwirkungen (vor allem durch Neuroleptika).

Die atypischen Parkinson-Syndrome weisen neben den extrapyramidalen Symptomen weitere kortikale Defizite wie in der Handlungsplanung oder fronto-exekutiven Kontrolle auf. Sie werden auch als Parkinson-Plus-Syndrome bezeichnet. Zu den Hauptvertretern zählen die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Multisystematrophie (MSA) sowie die kortikobasale Degeneration (CBD). Prognose und Therapie unterscheiden sich deutlich von dem MP (Diener und Putzki 2008).

Auf der Proteinebene können die Parkinson-Syndrome in zwei verschiedene Proteinopathien unterteilt werden. Die PSP und die CBD gehören in die Gruppe der Tauopathien, wohingegen der MP, die LKD und die MSA zu den  $\alpha$ -Synukleinopathien zählen (Dickson et al. 2012).

## 2.2 Die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit oder auch Morbus Parkinson (MP) genannt, ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des alternden Menschen. Die Erkrankung tritt sporadisch mit einer Prävalenz von 0,3–0,4 % in der Gesamtbevölkerung auf. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz auf bis zu 4,6 % bei den über 85-Jährigen (Blin et al. 2015).

Pathophysiologisch beruht die Erkrankung auf einer langsam fortschreitenden Degeneration insbesondere der dopaminergen Neuronen der Pars compacta der Substantia nigra. Die klinische Symptomatik resultiert daher vorwiegend aus einem Mangel an Dopamin im nigrostriatalen Projektionssystem (Gibb und Lees 1988). Die Ursache der Neurodegeneration ist bisher nicht bekannt.

Neben dem obligaten Symptom der Bradykinese musste nach den in dieser Arbeit verwendeten klinisch-diagnostischen Kriterien der British Brain Bank von 1988 (Gibb und Lees 1988) zusätzlich ein Rigor vorliegen, im fortgeschrittenen Stadium häufig auch die posturale Instabilität. Der Ruhetremor dagegen war ein fakultatives Merkmal.

2015 wurden die Diagnosekriterien durch die Movement Disorder Society revidiert. Hiernach muss nun zur Diagnosestellung neben dem obligaten Nachweis der Bradykinese mindestens eines der weiteren Kardinalsymptome (Ruhetremor und Rigor) bestehen (Postuma et al. 2015). Im zweiten Schritt müssen Ausschlusskriterien überprüft werden, hierzu zählen zum Beispiel sichere zerebelläre Zeichen oder ein fehlendes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie. Zudem wurden Warnsignale (red flags) definiert, die auf andere Erkrankungen hinweisen können (z.B. frühe bulbäre oder autonome Störungen), sowie supportive Kriterien, die die Diagnose weiter unterstützen. Hierzu zählen neben einer Riechstörung ein deutliches Ansprechen auf die dopaminerge Medikation und L-Dopa assoziierte Dyskinesien.

Je nach klinischem Ausprägungsgrad werden der Hypokinetisch-Rigide Typ, der Tremor-Dominanz-Typ und der Äquivalenz-Typ unterschieden. Die motorischen Symptome treten typischerweise lateralisiert auf und zeigen ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa (Diener und Putzki 2008).

Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören die autonomen Dysfunktionen, depressive Störungen, fronto-exekutive Störungen, demenzielle Entwicklung, Riechstörungen, Schlafstörungen sowie sensorische Symptome.

Die MP Diagnose kann durch technisch-apparative Zusatzuntersuchungen abgesichert und von anderen PS abgegrenzt werden (Diener und Putzki 2008). Hierzu zählen ein Riechtest, ein L-Dopa Test, die Neurosonographie der Substantia nigra, eine kraniale Bildgebung und genetische Testungen. Mit zunehmender klinischer Verfügbarkeit sind in den letzten Jahren zudem nuklearmedizinische Verfahren implementiert worden, die die Differentialdiagnose weiter unterstützen. Hierzu gehören die Dopaminrezeptor-Bildgebung, die kardiale MIGB-Szintigraphie des Herzens und das FDG PET (Höglinger et al. 2023).

Dennoch kommt es aufgrund einer Überschneidung in der klinischen Phänomenologie einzelner Parkinson-Syndrome bei der ersten Patientenvorstellung in bis zu 20-25 % zu Fehldiagnosen (Rizzo et al 2016).

Eine gesicherte Diagnose des MP gelingt nur durch eine neuropathologische Untersuchung post mortem (Gelb et al. 1999). Die entscheidenden Kriterien hierfür sind der Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (SN) sowie das Vorhandensein von Lewy-Körperchen (hyaline eosinophile Einschlusskörperchen, welche  $\alpha$ -Synuklein beinhalten) in den degenerierenden Neuronen (Braak et al. 2004).

### 2.3 Die Progressive Supranukleäre Blickparese

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) wurde erstmals 1963 beschrieben (Richardson et al. 1963). Die PSP ist eine der häufigsten Formen der atypischen Parkinson-Syndrome. Die Prävalenz beträgt circa 5 pro 100.000 Personen (Schrag et al. 1999, Nath et al. 2001). Sie tritt überwiegend sporadisch auf, auch wenn es familiäre Formen gibt (Wen et al. 2021). Das Erkrankungsalter liegt im Mittel bei 63 Jahren und ist damit etwas höher als

beim MP (Litvan et al. 1996b). Das Überleben liegt bei 5–9 Jahren ab Krankheitsbeginn, der Verlauf ist im Vergleich zu dem des MP also deutlich schwerer (McFarland und Hess 2017).

Das Richardson-Syndrom (RS) ist die klinische Hauptvariante der PSP (Dickson et al. 2010) und basiert auf einer frühen posturalen Instabilität mit Stürzen, einer supranukleären Blickparese sowie einem axial betonten akinetisch-rigidem Syndrom mit Dysarthrie und progressiver Demenz.

Litvan et al. 1996a erstellten die diagnostischen Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society für die PSP (NINDS-SPSP). Die Einschlusskriterien für RS-Patienten in dieser Arbeit bezogen sich auf die NINDS-SPSP-Kriterien für eine wahrscheinliche PSP (Richardson-Syndrom). Diese besteht aus einer vertikalen supranukleären Blickparese und posturalen Instabilität mit Stürzen im ersten Erkrankungsjahr.

2017 wurden durch die PSP Study Group der Movement Disorder Gesellschaft die klinischen Diagnosekriterien für die PSP überarbeitet (Höglinger et al. 2017), da diese zwar eine gute Spezifität aufwiesen, aber nur eine begrenzte Sensitivität insbesondere in frühen Erkrankungsstadien sowie für andere PSP-Varianten als dem Richardson-Syndrom (mediane Sensitivität 24 %).

Diese weiteren Phänotypen basieren auf unterschiedlichen Ausprägungen von okulärer motorischer Dysfunktion, posturaler Instabilität, Akinesie, Sprachstörung und kognitiver Dysfunktion. Hierzu zählen der PSP-Parkinsonismus (PSP-P), das kortikobasale PSP-Syndrom (PSP-CBS), die PSP mit Gang-Blockaden (PSP-PGF), PSP mit prädominanter okulärer motorischer Dysfunktion (PSP-OM), mit prädominanter posturaler Instabilität (PSP-PI), mit prädominanter frontaler Präsentation (PSP-F) oder mit prädominanter Sprachstörung (PSP-SL) (Höglinger et al. 2017).

Die PSP-Diagnose wird auch durch auf Bewegungsstörungen spezialisierte Neurologen nur in 75 % der Fälle korrekt gestellt (Josephs und Dickson 2003). Die häufigsten Fehldiagnosen betreffen den MP, das vaskuläre Parkinson-Syndrom und die anderen atypischen Parkinson-Syndrome (Pastor und Tolosa 2002). Die Diagnosestellung wird zudem erschwert durch die heterogene Präsentation der PSP aufgrund der verschiedenen PSP-Varianten (Höglinger et

al. 2017). Die Diagnosesicherung gelingt bisher wie bei der klassischen Parkinsonerkrankung nur postmortal.

Pathologisch wird die PSP als Tauopathie klassifiziert, da es zu Ablagerungen von abnorm phosphoryliertem Tau-Protein in Neuronen und Gliazellen kommt (Williams et al. 2009).

Die Tau-Akkumulation und Neurodegeneration betreffen beim RS vor allem das Pallidum, den Nucleus subthalamicus, die Substantia nigra, das Mittelhirn-Tectum, das periaquäduktale Grau, den Locus coeruleus und den zerebellären Nucleus dentatus. Weitere betroffene Regionen sind das Striatum, der ventrolaterale Thalamus, der Nucleus ruber, das pontine und medulläre Tegmentum, die pontine Basis und die inferioren Olivenkerne. Auch eine Mitbeteiligung des Rückenmarks tritt häufig auf (Dickson 2012).

Die Ausbreitung und das Ausmaß der Tau-Ablagerungen und der neuronalen Degeneration sind je nach klinischem Subtyp der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt (Dickson et al. 2010, Kovacs et al. 2020).

## 2.4 Differenzierung von Morbus Parkinson und Richardson-Syndrom

Die wesentliche Differentialdiagnose des Richardson-Syndroms ist der Morbus Parkinson. Auf Basis der zum Studienzeitpunkt bestehenden Diagnosekriterien von RS und MP (Gibb und Lees 1988, Litvan et al. 1996a) war der Anteil an Fehldiagnosen in postmortalen Proben jedoch hoch, insbesondere aufgrund überlappender oder klinisch inkompletter Phänomenologie. Vor allem in der Frühphase des RS können eindeutige PSP-spezifische Zeichen fehlen und wegen des Vorhandenseins eines Parkinsonismus die Fehldiagnose MP suggerieren. So mussten klinisch definierte MP-Patienten in 6 % als PSP-Patienten reklassifiziert werden (Hughes et al. 1992) und klinisch definierte PSP-Patienten, insbesondere in frühen Erkrankungsstadien, als MP in 22,2 % der Fälle (Respondek et al. 2013).

Zwischenzeitlich wurden neue Diagnosekriterien erarbeitet (Postuma et al. 2015, Höglinger et al. 2017) mit erhöhter Sensitivität aber teils noch eingeschränkter Spezifität (Virameteekul et al. 2023, Ali et al. 2019). So ist auch die Differenzierung der verschiedenen PSP-Phänotypen weiterhin herausfordernd.

Eine korrekte prämortale Diagnosestellung ist jedoch essenziell für die Prognose sowie für die therapeutische und soziale Beratung wie die Entscheidung über eine Levodopa-Therapie oder eine Tiefe Hirnstimulation.

Hierbei kann ergänzend zur klinischen Diagnostik die Diskrimination zwischen RS und MP durch die strukturelle Magnetresonanztomographie erleichtert werden. Insbesondere multimodale MR-Techniken, die eine krankheitsspezifische Atrophie ausgewählter Hirnregionen sowie krankheitsbedingte Veränderungen im zerebralen Eisenmetabolismus darstellen, könnten den Entscheidungsprozess technisch unterstützen.

## 2.5 Die Funktion und Homöostase von zerebralem Eisen

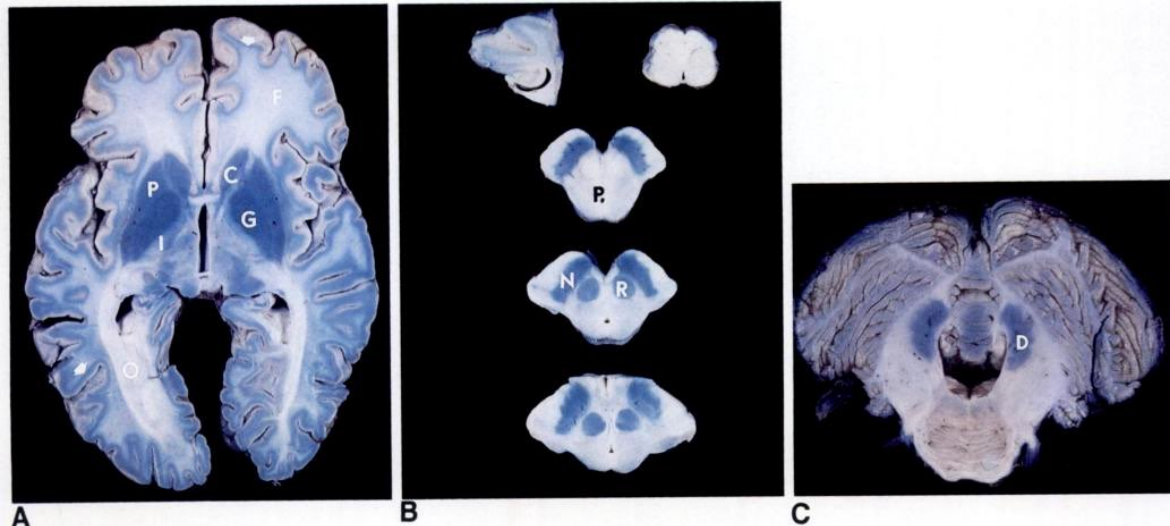
Aus histopathologischen Untersuchungen ist bekannt, dass die PSP und der MP mit einem veränderten zerebralen Eisenmetabolismus im Bereich des extrapyramidal-motorischen Systems assoziiert sind (Foley et al. 2022).

Eisen ist essenziell für zahlreiche Funktionen im zentralen Nervensystem. Neben dem Sauerstofftransport des Blutes ist es Bestandteil vieler Proteine und damit an der DNA-Synthese, der Gen-Expression, der Myelinisierung, der Neurotransmission und dem mitochondrialen Elektronentransport/der Atmungskette beteiligt (Jansen van Rensburg et al. 2021).

Die zerebrale Eisenkonzentration wird zum größten Teil unabhängig von der Konzentration im Körper über die Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe verschiedener eisenspeichernder Proteine reguliert. Hierzu zählen Häm, Ferritin, Neuromelanin und die mitochondrialen Eisen-Sulfur-Cluster (Jansen van Rensburg et al. 2021). Ferritin ist das Hauptprotein der Eisenspeicherung im ZNS und kommt vor allem in Gliazellen und Neuronen vor. Neuromelanin kann große Mengen von Eisen für eine Langzeitspeicherung aufnehmen, wird aber nur in spezifischen Neuronenpopulationen gefunden, unter anderem den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (Zucca et al. 2017).

Hugo Spatz publizierte 1922 die erste systematische Studie zum Eisengehalt im gesunden Gehirn, die histochemisch mittels der Berliner-Blau-Färbung nach Perls den zerebralen Eisengehalt bestimmte. Die prominenteste Eisenkonzentration wurde in den Basalganglien des

extrapyramidal-motorischen Systems nachgewiesen, der Kortex zeigte eine geringere Anfärbung und die weiße Substanz keine.



**Abbildung 1:** Nachweis von zerebralem Eisen mittels der Berliner-Blau-Färbung nach Perls (übernommen aus Drayer et al. 1986a). Gesundes Gehirn (Mann, 44 Jahre). Je stärker der Blauton, desto ausgeprägter der Gehalt an III-wertigem Eisen; A) Globus pallidus (G), Putamen (P), Nucleus caudatus (C), Capsula interna (I), frontale weiße Substanz (F), optische Strahlung (O), subcorticale U-Fasern (Pfeil); B) Nucleus ruber (R), Substantia nigra (N), periaqueduktales Grau (P); C) Nucleus dentatus des Zerebellums (D)

Hallgren und Sourander färbten 1958 nicht an Hämoglobin gebundenes Eisen in verschiedenen Regionen des Gehirns histochemisch an, um die Konzentrationsänderungen des Eisens mit dem Alter aufzuzeigen. Den höchsten Eisengehalt fanden auch sie in Regionen des extrapyramidal-motorischen Systems. Insbesondere in den ersten zwei Lebensdekaden stieg der zerebrale Eisengehalt steil an, wahrscheinlich zur Unterstützung metabolischer Prozesse. Im späteren Verlauf war der Anstieg weniger steil, bis die Eisenkonzentration dann graduell ein regional spezifisches Plateau erreichte.

Problematisch ist, dass eine Akkumulation von freiem, zweiwertigem Eisen über die sogenannte Fenton-Reaktion zu oxidativem Stress und freier Radikalbildung führt und über DNA-Mutationen, Lipidperoxidation, mitochondrialer Dysfunktion und Proteinveränderungen die neurodegenerative Kaskade bis zum Zelltod triggern kann (Jansen van Rensburg et al. 2021).

Ein konstanter zerebraler Eisenspiegel ist somit essenziell, da sowohl die Akkumulation als auch der Mangel von zerebralem Eisen die normale Zellfunktion beeinträchtigen und Zelltod fördern kann (Zeng et al. 2024).

## 2.6 Histopathologischer Nachweis der Eisenablagerungen beim Morbus Parkinson und der Progressiven Supranukleären Blickparese

Eisenablagerungen und eine Dysregulation der Eisenhomöostase konnten bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich dem MP und der PSP nachgewiesen werden (Foley et al. 2022, Lee und Kovacs 2024).

Eine abnorme Eisenablagerung in den tiefen Hirnkernen bei Parkinsonismus wurde erstmals 1924 von Lhermitte et al. beschrieben (Lhermitte et al. 1924). In Folgestudien zur Pathologie des MP wurde mittels einer Vielzahl von semiquantitativen und quantitativen analytischen Techniken eine Akkumulation von Eisen in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra festgestellt (Sofic et al. 1988, Riederer et al. 1989, Dexter et al. 1989, Dexter et al. 1991, Good et al. 1992, Griffiths et al. 1999). Es zeigt sich eine Betonung der Substantia nigra Pars compacta. Es wurde zudem ein Bezug zum eisenspeichernden Protein Neuromelanin nachgewiesen, das als Eisenspeicherprotein insbesondere in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra vorkommt (Morawski et al. 2005).

Jedoch gab es auch widersprüchliche Ergebnisse bei einzelnen Studien. So zeigte sich bei Uitti et al. 1989, Loeffler et al. 1995, Galazka-Friedman et al. 1996 und Friedman et al. 2009 keine signifikante Erhöhung des Eisengehalts in der Substantia nigra beim MP. Eine Diskrepanz der Ergebnisse könnte bedingt sein durch eine unterschiedliche Sensitivität, je nach Methodik, für die verschiedenen Eisenformen (Sian-Hülsmann et al. 2011) oder inadäquate Prozeduren in der Gewebepreparation (Hare et al. 2012).

2016 konnten allerdings Wang et al. in einer großen Meta-Analyse zur Eisengehalts-Bestimmung durch postmortale pathologische Messungen und durch eisensensitive MRT-Sequenzen (R2\* und SWI) *in vivo* eine erhöhte Eisenkonzentration in der Substantia nigra beim MP bestätigen. Zudem wird suggeriert, dass auch eine Erhöhung des Eisengehaltes im Putamen und Nucleus ruber auftreten könnte.

Auch bei der PSP wurde ein pathologisch erhöhter Eisengehalt in den Basalganglien festgestellt (Coffey et al. 1989, Dexter et al. 1991). Neben einer Erhöhung in der Substantia nigra zeigte sich auch im Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) der absolute Eisengehalt bei der PSP im Gegensatz zu dem beim MP erhöht (Dexter et al. 1991). Die krankheitstypischen pathologischen Tau-Ablagerungen wurden in einem engen räumlichen Verhältnis zum Vorkommen von Ferritin gesehen, weshalb diskutiert wurde, dass Ferritin die Bildung von Tau-Aggregaten modulieren könnte (Perez et al. 1998).

## 2.7 Hypothesen zu neurodegenerativen Prozessen in Verbindung mit Eisen

Die Vulnerabilität für neurodegenerative Prozesse könnte mit der physiologischen Eisenakkumulation in den Basalganglien in Zusammenhang stehen. In ihren Übersichtsartikeln diskutieren Lee und Kovacs 2024, Ndayisaba et al. 2019 sowie Ward et al. 2014, in welcher Form eine Eisenakkumulation zur Neurodegeneration beitragen kann.

Hierzu gehört zunächst die freie Radikalbildung im Rahmen der Fenton Reaktion, was oxidativen Stress verursacht (Zhao 2019).

Eine erhöhte Eisenkonzentration kann zu Fragmentierung von Mitochondrien und damit zur mitochondrialen Dysfunktion führen (Lee et al. 2020).

Eisenakkumulation triggert auch die Abgabe von proinflammatorischen Zytokinen aus Gliazellen, wodurch Neurodegeneration gefördert wird (Williams et al. 2012).

Neuromelanin wirkt neuroprotektiv, da es Metalle chelieren kann. Beim MP besteht eine starke Korrelation zwischen dem nigralen Zellverlust und der Menge an Neuromelanin-pigmentierten Neuronen. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass Neuromelanin-pigmentierte Zellen eine erhöhte Vulnerabilität in der Pathogenese des MP besitzen könnten (Zucca et al. 2018). Eine mögliche Erklärung ist, dass ein bestimmtes Level an Eisen die Speicher-Kapazitäten von Neuromelanin und Ferritin überschreitet, sodass redox-aktives Eisen frei wird, das zur weiteren Schädigung führen kann (Faucheux et al. 2003).

Eine erhöhte Eisen-Konzentration kann die Aggregation von krankheitsspezifischen Proteinen triggern. Die intrazelluläre Bildung von Lewy-Körperchen aus aggregiertem  $\alpha$ -

Synuclein ist eines der Kennzeichen für das MP. Es wurde nachgewiesen, dass Eisen(III)-sulfat die Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein bedingt (Levin et al. 2011, Li et al. 2010). Eisen kann auch die Aggregation von Tau fördern und so zu Funktionsstörungen von Tau führen (Ahmadi et al. 2017, Mukherjee und Panda 2021).

Ein Verlust der Tau-Funktion verhindert wiederum den Eisenexport durch einen gestörten APP-Transport (Amyloid-Precursor-Protein-Transport) zur Zellmembran (Lei et al. 2012), was zu einem weiteren Anstieg des intrazellulären Eisens führt. Dies hat eine Bedeutung für die klassischen Tauopathien wie Morbus Alzheimer und PSP, aber vermutlich auch für den MP, bei dem auch eine Hyperphosphorylierung von Tau mit intrazellulärer Akkumulation nachgewiesen wurde (Lei et al. 2010).

Schlussendlich kann eine Eisenüberladung Apoptose (Ott et al. 2007) und Ferroptose, eine spezielle eisenabhängige Form des nicht-apoptischen Zelltodes, einleiten (Dixon et al. 2012, Mahoney-Sanchez et al. 2021).

Eine Eisenüberladung spielt somit eine wichtige Rolle bei vielen zellschädigenden Prozessen. Bisher kann jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden, welcher Schritt als erster zur Neurodegeneration führt. Wahrscheinlich besteht eine große wechselseitige Beeinflussung, die sich in ihrer Neurotoxizität verstärkt und schlussendlich zum Zelltod führt (Sian-Hülsmann et al. 2011).

## 2.8 Bisherige Befunde zur Suszeptibilität und Volumetrie beim Morbus Parkinson und der Progressiven Supranukleären Blickparese

### 2.8.1 Konventionelle MRT-Befunde

In frühen Stadien des Morbus Parkinson zeigen sich in konventionellen MRT-Aufnahmen keine krankheitsspezifischen Veränderungen (Seppi und Poewe 2010). Selten kann es in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu Signalveränderungen in der Substantia nigra, wie Hyperintensitäten in den T2-gewichteten Sequenzen oder Verschmierungen des Nucleus ruber zur Substantia nigra hin, kommen (Heim et al. 2017). Die konventionelle Magnetresonanztomographie bleibt jedoch wichtig, um symptomatische Parkinson-Syndrome auszu-schließen.

Bei der PSP zeigen sich in der zerebralen Bildgebung mit einer Sensitivität von 74 % und einer Spezifität von 94 % das Mittelhirn und die oberen Kleinhirnstiele atrophiert (Seppi und Poewe 2010, Kato et al. 2003). So ist im konventionellen MRT eine Mittelhirnatrophie des Tegmentums (rostral und caudal) mit einer relativen Vergrößerung der Fossa interpeduncularis gegenüber des anterior-posterioren-Durchmessers des Tegmentums nachzuweisen. Hierdurch kommt es im Sagittalschnitt zum sogenannten *Kolibri- oder Königspinguinzeichen* (Groschel et al. 2006). Das *Mickey-Mouse-Zeichen* entsteht in der Axialebene durch die Reduktion des anterior-posterioren (a.-p.) Mittelhirndurchmessers sowie durch eine Atrophie der Pedunculi cerebri (Oberschmidt et al. 2011). Außerdem kann eine Signalanhebung im Mittelhirn und in den unteren Olivenkernen nachgewiesen werden sowie eine Atrophie des oberen Kleinhirnstiels, der Frontal- und Temporallappen und des Putamens (Seppi und Poewe 2010, Kato et al. 2003).

### 2.8.2 Suszeptibilität

Der Nachweis der Suszeptibilität mithilfe MR-relaxometrischer Techniken basiert auf dem Vorhandensein von paramagnetischen Substanzen, wie zerebrale Eisenablagerungen, die lokale Magnetfeld-Inhomogenitäten erzeugen. Dadurch wird das Relaxationsverhalten der Wasserstoffmoleküle verändert, was zu verkürzten transversalen Relaxationszeiten ( $T_2$ ) führt (Schenck 2003, Haacke et al. 2005).  $R_2$  ist die irreversible Querrelaxationsrate und wird berechnet mit  $R_2 = 1/T_2$ . Aufgrund ihrer Linearität hat sich der Umgang mit Relaxationsraten (statt mit Relaxationszeiten) als praktischer erwiesen.

Die Sensitivität zur Darstellung von Eisen kann durch die effektive Querrelaxationszeit  $T_2^*$  (mit der effektiven Relaxationsrate  $R_2^* = 1/T_2^*$ ) und die reversible transversale Relaxationszeit  $T_2'$  (mit der reversiblen Relaxationsrate  $R_2' = 1/T_2'$ ) weiter erhöht werden.

Die reversible transversale Relaxationszeit  $T_2'$  ist gleichwertig zu  $T_2^*$  mit einer Bereinigung von Spin-Spin-Relaxationseffekten ( $T_2$ ) gemäß der Formel  $1/T_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$  (Ordidge et al. 1994). Sie wird wie  $T_2^*$  durch lokale Magnetfeld-Inhomogenitäten, wie eine erhöhte Eisenkonzentration im Gewebe, beeinflusst (Haacke et al. 2005).

Da auch die  $R2'$ -Relaxationsrate stark mit der Höhe der Eisenkonzentration korreliert (Sedlacik et al. 2014), könnte sie durch den Nachweis von Muster und Ausmaß der Eisenablagerungen als potenzieller Biomarker in der Differentialdiagnostik bei Parkinson-Syndromen dienen.

Bei der PSP ergaben  $R2'$  und  $R2^*$ -basierte relaxometrische Studien erhöhte Eisenablagerungen im Nucleus caudatus, Pallidum (Lee et al. 2013) und Putamen (Boelmans et al. 2012), des Weiteren in der Substantia nigra, im Nucleus subthalamicus und Nucleus dentatus (Lee et al. 2017). Auch suszeptibilitätsbasierte MRT-Sequenzen (quantitative susceptibility mapping, QSM) ergaben bei PSP-Patienten signifikante Erhöhungen der eisenabhängigen Signale im Mittelhirn (Nucleus ruber, Substantia nigra) sowie Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen, Nucleus dentatus und Nucleus subthalamicus (Krishnan et al. 2024, Sjöström et al. 2019, Mazzucchi et al. 2019).

Eine Mehrheit von MR-relaxometrischen Studien konnte beim MP einen erhöhten Eisen-gehalt in der Substantia nigra sowohl bei 1,5 T als auch im Hochfeld-MRT nachweisen (in Übersicht bei Heim et al. 2017, Lee und Kovacs 2024). Allerdings konnte ein kleiner Anteil an Studien dies nicht bestätigen und zum Teil wurde auch eine Überlappung mit gesunden Kontrollen berichtet. Zudem zeigt sich auch eine Diskrepanz beim Nachweis der Eisenakkumulation beim MP in anderen Hirnkernen wie im Nucleus ruber, Cingulum, Putamen und Pallidum (in Übersicht bei Wang et al. 2016, Lee und Kovacs 2024).

### 2.8.3 Volumetrie

Während, wie bereits erwähnt, beim MP die Volumina im Hirnstamm und den Basalganglien in der Regel normal sind, weist eine mesenzephalische Atrophie auf eine PSP hin.

Gegenüber einer rein visuellen Beurteilung erleichtern planimetrische Messungen wie Flächen- und Durchmesserbestimmungen die Differentialdiagnostik auf individueller Basis. So wurden regionale strukturelle Veränderungen im MRT, wie ein reduzierter Durchmesser des rostralen und caudalen Mittelhirn-Tegmentums, der inferioren Colliculi und des pontinen Tegmentums, bereits beim RS implementiert (Stezin et al. 2017). Zusätzlich weist der MR-Parkinsonismus-Index, der zusätzlich noch den superioren und mittleren Kleinhirnstiel

einbezieht, eine erhöhte Differenzierungsstärke im Vergleich zu Pons-/Mittelhirn-Messungen allein auf (Zhang et al. 2019).

Dennoch zeigten neuropathologische Daten, dass die Mittelhirnatrophie allein nicht als spezifischer Biomarker für die PSP ausreicht (Whitwell et al. 2013).

So ergaben weitere Studien (Lee et al. 2013, Gröschel et al. 2004) auch eine deutliche Atrophie der Basalganglien (Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen), Thalamus und Hirnstamm bei PSP-Patienten im Vergleich zu Patienten mit MP und Kontrollen.

Eine Strategie, um die diagnostische Präzision zu verbessern, könnte der Gebrauch einer multimodalen MRT-Bildgebung sein, insbesondere die kombinierte Bestimmung von regionalen Atrophie-Daten mittels MR-volumetrischen Messungen und der regionalen Gewebemineralisation mittels MR-relaxometrischen Bestimmungen.

## 2.9 Fragestellung

Die bisherigen Befunde zur Suszeptibilitätsbildgebung und Volumetrie legen nahe, dass mithilfe dieser Sequenzen eine bildmorphologische Differenzierung zwischen der klassischen Parkinson-Syndrom und dem Richardson-Syndrom erreicht werden könnte. Im Rahmen der vorliegenden dreiarmigen Studie mit gesunden Probanden sowie MP und RS-Patienten werden folgende Hypothesen überprüft:

- 1) Gelingt eine Differenzierung zwischen Gesunden und Patienten auf Basis der MR-Sequenzen (Relaxometrie / Volumetrie / Kombination)?
- 2) Gelingt eine Differenzierung zwischen MP und RS alleine auf Basis der Relaxometrie oder Volumetrie?
- 3) Bietet die Kombination dieser beiden Sequenzen eine Überlegenheit in der Differenzierung der beiden Parkinsonsyndrome?

## 3 Methoden

### 3.1 Studienteilnehmer und Kontrollen

Es wurden 45 Patienten mit MP, 22 Patienten mit RS sowie 30 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten nahmen zwischen Januar 2011 und Juni 2012 während einer stationären Behandlung in der Universitätsklinik für Neurologie am Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung an der klinischen Studie teil.

Die klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit erfolgte nach den Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB, Gibb und Lees 1988).

Für die Identifikation der RS-Patienten wurde ein zweistufiger Selektionsprozess durchgeführt mit dem Ziel, innerhalb des PSP-Spektrums möglichst die klinisch klar definierten RS-Patienten herauszufiltern und PSP-Parkinsonismus Patienten auszuschließen. Hierzu wurden alle Patienten mit wahrscheinlicher PSP-Diagnose anhand der Kriterien der National Institute of Neurological Disorders and Stroke Society für die PSP (NINDS-SPSP, Litvan et al. 1996a) definiert.

Als zweiter Schritt wurde eine RS-Subgruppe klassifiziert. Dies basierend auf dem prädominanten Auftreten der supranukleären Blickparese, von Stürzen, der posturalen Instabilität und des kognitiven Abbaus innerhalb der ersten zwei Jahre. Im Gegensatz dazu wurden PSP-Parkinsonismus-Patienten mit asymmetrischer Symptomausprägung der Bradykinesie, positivem Ansprechen auf L-Dopa und Tremor ausgeschlossen (Williams und Lees 2010).

Um den Schweregrad vornehmlich der motorischen Betroffenheit klinisch einzuschätzen, wurden der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) (Fahn et al. 1987) sowie die Hoehn & Yahr-Skala (Stadium 0 bis 5) verwendet.

Die Einschätzung der motorischen Funktion erfolgte sowohl unter dopaminergem Medikation (im ON-Zustand) sowie mindestens 12 Stunden nach Levodopa-Entzug (im OFF-Zustand). Langwirksame Dopaminagonisten wurden 3–5 Tage vor der Einschätzung auf Levodopa-Äquivalenzdosen umgestellt.

Zur Testung der kognitiven Funktion wurde bei jedem Teilnehmer ein Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt (Folstein et al. 1975). Dabei werden orientierend verschiedene kognitive Funktionen in einem Interview überprüft (Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis sowie Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen).

Zum Ausschluss symptomatischer Ursachen erhielten alle Studienteilnehmer eine kraniale MRT, bei der gleichzeitig im Rahmen eines multiparametrischen Protokolls die Relaxometrie und Volumetrie für die späteren Analysen gemessen wurden.

Zusätzlich zu den MP- und RS-Patienten wurden 30 gesunde Teilnehmer ohne Vorgeschichte einer neurologischen, psychiatrischen oder systemisch-internistischen Grunderkrankung eingeschlossen. Die MRT-Bilder der gesunden Probanden wurden von zwei Neuroradiologen hinsichtlich struktureller Auffälligkeiten befundet.

Das Studienprotokoll wurde durch das Ethikkomitee der Ärztekammer Hamburg, Deutschland genehmigt (Ethikantrag PV3436, Datum der Genehmigung 07.05.2010). Alle Teilnehmer gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, vereinbar mit der Deklaration von Helsinki.

### 3.2 Bildgebungsprotokoll

Die MRT-Aufnahmen wurden am 3-Tesla-MR-System (MAGNETOM Skyra, Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 20 Kanal-Kopfspule durchgeführt.

Das Protokoll bestand aus einem multi-echo Turbo-Spin-Echo (mTSE) zur Bestimmung von T2, einem multi-echo Gradienten-Echo (mGRE) zur Bestimmung von T2\* und einem hochauflösenden dreidimensionalen T1-gewichteten Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) für die volumetrischen Messungen mittels der unten beschriebenen Parameter. Zur Bestimmung des Eisengehaltes durch manuell definierte Regions-of-interest (ROIs) wurde im Anschluss eine R2'-gewichtete Karte verwendet, die aus den T2- und T2\*-Sequenzen berechnet wurde (entsprechend  $1/T2' = 1/T2^* - 1/T2$  sowie  $1/T2' = R2' = R^* - R2$ ). Die ROIs wurden für jeden Patienten einzeln bestimmt. Da R2, R2' und R2\* Messungen absolut quantitativ sind, wurden sie nicht zu einem Atlas normalisiert.

Für den T2-Kontrast wurde eine multi-echo Turbo-Spin-Echo-Sequenz (mTSE) mit sechs Echos pro Aufnahme (Turbo-Faktor) zu drei verschiedenen Echozeiten (echo time, TE) von 12, 86 und 160 ms gemessen, mit: einer Akquisitionszeit von 1:32 min (Schichtzahl 27, Schichtdicke 4 mm, Schichtabstand 1 mm, Sichtfeld (field of view, FOV) 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Bildmatrix = 128 x 128 Bildpunkte, Wiederholungszeit (repetition time, TR) 6580 ms, Pause zwischen den Spin ausrichtenden Pulsen 12 ms, starke Fett-Unterdrückung, Akquisitionsbandbreite 130 Hz/Pixel, paralleler Akquisitionsbeschleunigender Faktor von 2 mit 27 Referenz K-Raum-Linien).

Die T2\*-gewichteten Bilder wurden mit einer multi-echo Gradienten-Echo-Sequenz zu fünf verschiedenen Echozeiten von 3, 8, 13, 18 und 23 ms und einer Wiederholungszeit von 724 ms gemessen, was eine Akquisitionszeit von 1:41 min ergab (Kippwinkel 25 °, Akquisitionsbandbreite 260 Hz/Pixel, mono-polare Echoanzeige, FOV = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Bildmatrix 128 x 128 Bildpunkte, paralleler Akquisitionsbeschleunigender Faktor von 2 mit 42 Referenz-K-Raum-Linien). Die Schichten und Positionierung waren identisch mit denen der mTSE-Sequenz.

Signalverlusts- (Magnitude) und korrespondierende Phasendifferenzbilder (Phase Images) wurden akquiriert, um eine spätere Nachbearbeitung von R2\* nach dem Ansatz von Fernandez-Sara und Wehrli 2000 zur Korrektur der makroskopischen Magnetfeld-Inhomogenitäten zu ermöglichen.

Die volumetrischen Messungen erfolgten mittels einer hochauflösenden dreidimensionalen T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz mit einer Akquisitionszeit von 3:42 min (3D, 0,94 mm isotropische Voxel, TE = 2,46 ms, TR = 1900 ms, Inversionszeit 900 ms, Kippwinkel 9 Grad, Akquisitionsbandbreite 180 Hz/Pixel, paralleler Akquisitionsbeschleunigender Faktor von 2 mit 42 Referenz-K-Raum-Linien, 6/8 partielle Fourier-Akquisition).

### 3.3 Datenanalyse

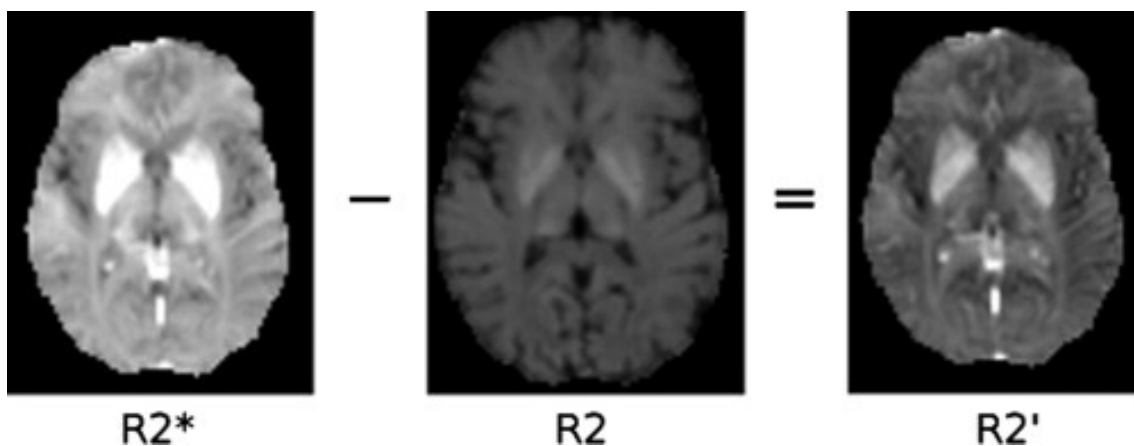
Die Berechnung der quantitativen irreversiblen (R2), effektiven (R2\*) und reversiblen (R2') Relaxationsraten erfolgte nach einem gleichartigen Protokoll von Sedlacik et al. 2014.

Kurz zusammengefasst wurden die R2- und R2\*-Karten durch das Anpassen einer mono-exponentiellen Funktion an den Signalabfall der mTSE- beziehungsweise der mGRE-Sequenzen berechnet.

Für die R2-Karte wurden die drei TSE-Bilder eingelesen. Mit den drei bekannten Echozeiten konnte die in den T2 Bildern gemessene Quermagnetisierung an eine Fitfunktion der Form  $SI(TE) = SI(0) \cdot e^{-R2 \cdot TE}$  angenähert werden. Hierbei wurde der Abfall der Signalstärke (signal intensity, SI) in Korrelation mit der Echozeit (TE) gebracht. Die so berechneten R2 Werte wurden dann in die R2-Karte gespeichert. In dieser Karte enthält jedes Voxel die zugehörige irreversible Relaxationsrate.

Die Karte der effektiven Relaxationsrate R2\* wurde auf gleiche Art unter Verwendung der durch die Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommenen Bilder erzeugt. Mit den fünf Echozeiten konnte die Quermagnetisierung aus den T2\*-gewichteten Bildern an die Fitfunktion  $SI(TE) = SI(0) \cdot e^{-R2^* \cdot TE}$  angenähert und als Karte gespeichert werden (Loitz 2011).

Die R2'-Karte wurde durch Subtraktion der R2- von der R2\*-Karte berechnet, nachdem die Karten mittels FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) aus der der FMRIB Software Library v5.0 (Jenkinson et al. 2012) koregistriert wurden.

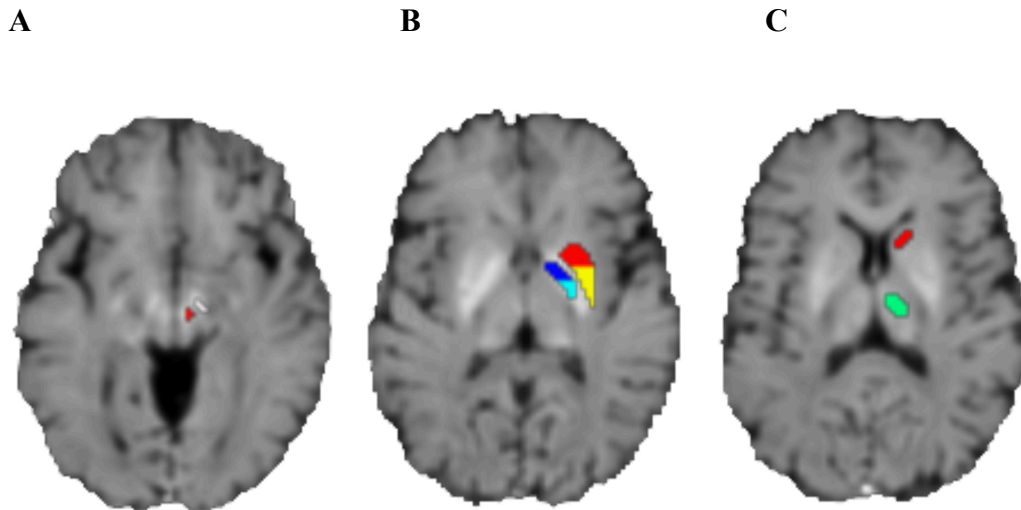


**Abbildung 2:** Berechnung der R2'-Karte gemäß der Formel  $R2' = R2^* - R2$  (übernommen aus Sedlacik et al. 2014)

### 3.4 Festlegung der Regions of Interest

Zur Beurteilung der Eisenablagerung wurden auf den R2'-Karten für jeden Probanden einzeln manuell form- und größenidentische Bereiche von Interesse (Regions of Interest, ROIs) festgelegt. Die Bestimmung der R2'-Werte erfolgte mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware MRicro (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro/>). Die ROIs wurden manuell platziert. Dieser Weg wurde im Gegensatz zu einer automatischen Segmentierung bevorzugt, um der individuellen Mikroanatomie Rechnung zu tragen. Zur besseren anatomischen Darstellbarkeit wurden die ROIs zuerst in den stark T2-gewichteten Bildern (letztes Echo der mTSE-Sequenz) festgelegt und danach auf die korrespondierenden R2'-Karten übertragen. Die ROIs wurden für jede Hemisphäre in den folgenden repräsentativen Regionen platziert: Nucleus caudatus, Putamen (anteriorer und posteriorer Anteil), Pallidum (anteriorer und posteriorer Anteil), Thalamus, Substantia nigra (SN) und Nucleus ruber.

Die ROIs für den Nucleus caudatus, bestehend aus 10 Voxel, und Thalamus, bestehend aus 19 Voxel, wurden in der axialen Schicht ihres größten Querschnitts platziert um Teilvolumeneffekte zu vermeiden, orientierend diente hierfür der oberste Anschnitt der Vorderhörner der Seitenventrikel. Eine Schicht weiter caudal wurden die ROIs für das Pallidum, bestehend aus 26 Voxel (gesamt sowie unterteilt in anteriores Pallidum mit 15 Voxel und posteriores Pallidum mit 11 Voxel), und Putamen, bestehend aus 52 Voxel (gesamt sowie unterteilt in anteriores Putamen mit 27 Voxel und posteriores Putamen mit 25 Voxel), platziert, zumeist ihrem größten Ausmaß der transaxial unterteilten Nuclei entsprechend. Die ROIs für Substantia nigra, bestehend aus 5 Voxel, und Nucleus ruber, bestehend aus 4 Voxel, wurden weiter caudal in der Hirnstammregion platziert. Die Form und Größe der ROIs waren für jede Struktur bei allen Teilnehmern identisch. Die zwei Untersucher waren sich der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer nicht bewusst. Ein Test zur Überprüfung der Interrater-Reliabilität wurde durchgeführt, um die Einheitlichkeit der Ergebnisse zu bestimmen.



**Abbildung 3:** Lokalisation der Regions of Interest (ROIs) beispielhaft für die linke Hemisphäre. Zur besseren anatomischen Darstellung erfolgte die Platzierung zuerst in den stark T2-gewichteten Bildern (letztes Echo der mTSE-Sequenz). (A) Weiß=Substantia nigra, Rot=Nucleus ruber. (B) Rot/Gelb=Putamen (anterior/posteriorer Anteil), Dunkelblau/Hellblau=Pallidum (anterior/posteriorer Anteil), (C) Rot=Nucleus caudatus, Grün=Thalamus

Für die volumetrischen Messungen erfolgte eine automatische Segmentierung der subkortikalen Kerne des Großhirns basierend auf den 3D-MPRAGE-Bildern mittels des FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tools (FIRST) (Jenkinson et al. 2012), das Teil der FMRIB Software Library (FSL) ist. Zusammengefasst nutzt FIRST ein Form-Modell, welches von manuell segmentierten Bildern gewonnen wird, um die Segmentierung der subkortikalen Kerne inklusive Basalganglien, Thalamus und Hirnstamm durchzuführen. Variationen der individuellen Kopfgröße wurden durch eine Normierung mittels totaler intrakranieller Volumen-Messungen korrigiert.

### 3.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden mithilfe des SPSS Software Packets für Windows (Version 23.0.0.2; SPSS Inc., Chicago, IL) ausgewertet.

Ein Vergleich der demographischen und klinischen Variablen der einzelnen Gruppen erfolgte mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für die kategorialen Variablen und dem Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test für die stetigen (kontinuierliche) Variablen.

Die Interrater-Reliabilität wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Nach einer Überprüfung der normalen Verteilung der Parameter mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die Mittelwerte der R2'-Messungen und volumetrischen Messungen für weitere statistische Analysen verwendet:

Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) wurde mit den R2'-Werten des Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Thalamus, SN und Nucleus ruber durchgeführt. Danach wurden univariate ANOVAs mit den R2'-Werten jeder Region durchgeführt. Ein vergleichbarer Ansatz erfolgte für die volumetrischen Werte für Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Thalamus und Hirnstamm. Die R2'-Werte und volumetrischen Werte wurden über beide Hemisphären gemittelt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn  $p < 0,05$  lag. Bei multiplen Vergleichen wurden *post hoc*-Korrekturen nach Bonferroni durchgeführt.

Schlussendlich wurde eine lineare Diskriminanzanalyse (LDA) zur Vorhersage der klinischen Diagnose (MP, RS, Kontrollen) verwendet, zunächst basierend auf den R2'-Werten, im zweiten Schritt basierend auf den volumetrischen Daten und schlussendlich auf einer Kombination dieser beiden. Die LDA dient der Trennung von Gruppen durch eine Vielzahl von Merkmalen (Eigenschaftsvariablen), wobei sie erkennt, ob und welche dieser Merkmale (hier R2'-Werte, volumetrische Daten oder die Kombination beider) zur Unterscheidung der Gruppen geeignet ist. Anhand einer/mehrerer Variablen kann so eine Gruppenzugehörigkeit (hier klinische Diagnose) durch Zuordnung in die Gruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeitsbewertung prognostiziert werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Teilnehmer

Das Studienkollektiv umfasste 45 MP-Patienten (32 männlich/13 weiblich), 22 RS-Patienten (10 männlich/12 weiblich) sowie 30 gesunde Kontrollen (20 männlich/10 weiblich). Der Mittelwert des Alters zum Untersuchungszeitpunkt für die MP-Patienten lag bei 68,2 Jahren (Spanne 59–77 Jahre), für die RS-Patienten bei 70,9 Jahren (59–79 Jahre) sowie für die Kontrollgruppe bei 67,6 Jahren (54–80 Jahre).

Im Vergleich zu den MP-Patienten zeigten die RS-Patienten eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer, einen niedrigeren MMST-Punktwert und eine stärkere motorische Beeinträchtigung unter dopaminergem Therapie (im ON-Zustand). Diese Ergebnisse stimmen mit Angaben aus der Literatur überein.

Eine Übersicht der demographischen und klinischen Charakteristika der Teilnehmer sind in **Tabelle 1** wiedergeben.

**Tabelle 1:**

	<b>MP</b>	<b>RS</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl	45	22	30	-
Geschlecht, M/W <sup>(a)</sup>	32/13	10/12	20/10	0,113
Alter bei Untersuchung, y, Mittel ± SD <sup>(b)</sup>	68,2 ± 4,9 (59–77)	70,9 ± 5,5 (59–79)	67,6 ± 6,1 (54–80)	0,065
Totales intrakranielles	1465 ± 119 (1243–1672)	1425 ± 151 (1192–1689)	1469 ± 144 (1180–1825)	0,400

Volumen, ml, Mittel ± SD <sup>(b)</sup>				
Krankheits- dauer, y, Mittel ± SD <sup>(c)</sup>	13,2 ± 7,1 (0,5–30,2)	5,9 ± 3,3 (1,2–12,6)	-	<b>0,001</b>
Hoehn&Yahr, Mittel ± SD <sup>(c)</sup>	2,6 ± 0,8 (1–4)	2,5 ± 0,8 (1–4)	-	0,653
UPDRS-III (im OFF), Mittel ± SD (Reichweite) <sup>(c)</sup>	36,8 ± 13,0 (14–63)	32,8 ± 11,4 (9–52)	-	0,307
UPDRS-III (im ON), Mittel ± SD <sup>(c)</sup>	23,4 ± 10,2 (6–52)	28,7 ± 10,3 (6–48)	-	<b>0,023</b>
MMST, Mittel ± SD <sup>(c)</sup>	27,6 ± 1,6 (24–30)	24,8 ± 3,1 (17–29)	-	<b>0,001</b>

**Tabelle 1:** Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer. Signifikante Unterschiede zwischen MP und RS sind durch fettgedruckte Werte hervorgehoben ( $p < 0,05$ ). Das Alter bezog sich auf den Untersuchungszeitpunkt. UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMST= Mini-Mental-Status-Test; SD= Standardabweichung ( <sup>a</sup> Pearson's- $\chi^2$ -Test, <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test, <sup>c</sup> Mann-Whitney-U-Test)

## 4.2 Interrater-Reliabilität

Der Pearson Korrelationskoeffizient der R2'-Mittelwerte in den manuell segmentierten ROIs der subkortikalen Kerne des Großhirns lag zwischen 0,877 und 0,969. Für jede Interrater-Korrelation war  $p \leq 0,001$  und demonstrierte so eine hohe Interrater-Reliabilität, d. h. die Übereinstimmung (Reliabilität) zwischen den manuell segmentierten ROIs der beiden Untersucher war sehr hoch.

### 4.3 Eisenablagerung in den subkortikalen Kernen des Großhirns

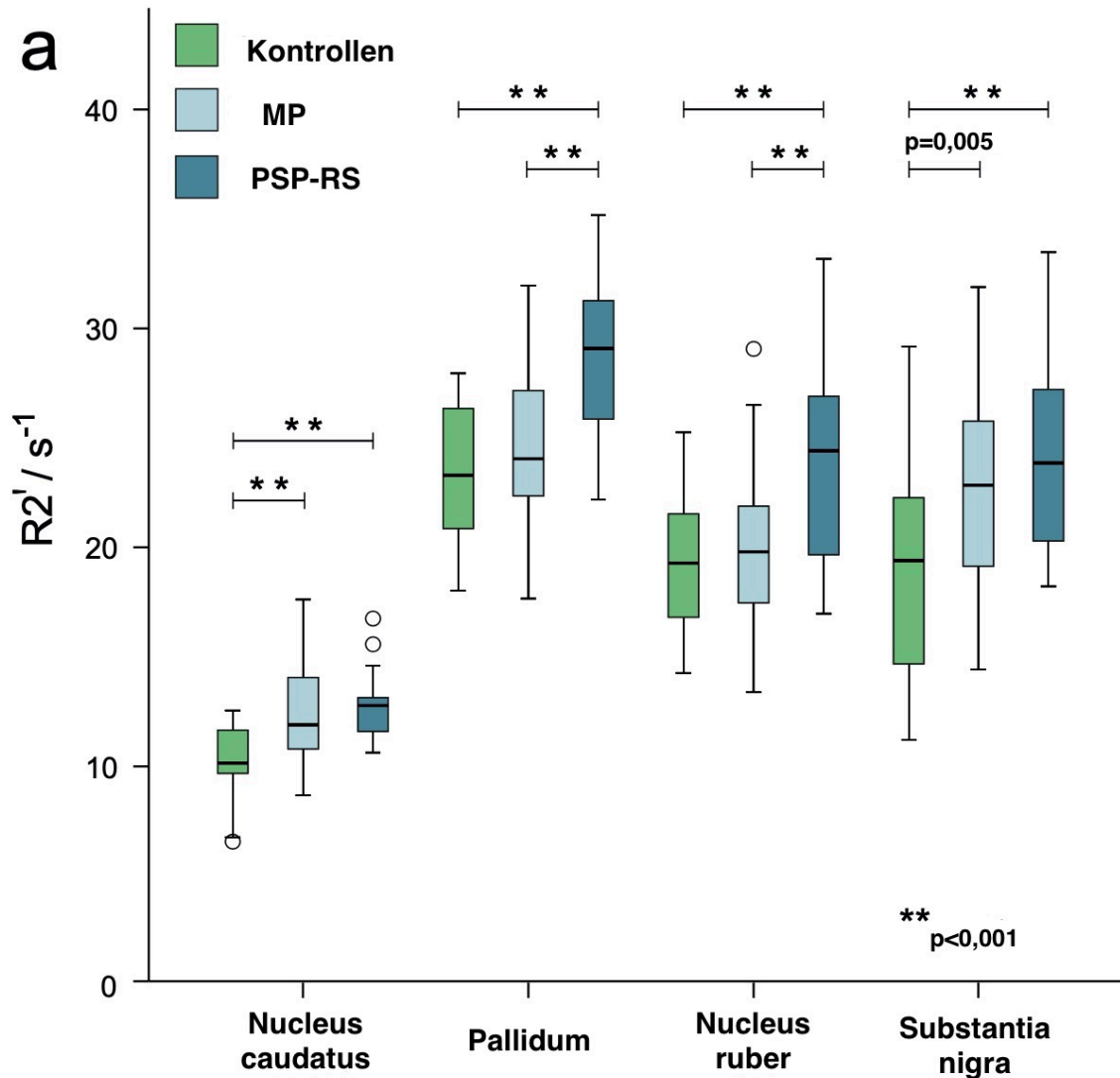
Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) wurde mit den  $R^2$ -Werten der subkortikalen Kerne des Großhirns durchgeführt (Nucleus caudatus, Thalamus, Putamen, Pallidum, Nucleus ruber, SN). Hierzu wurden die folgenden Faktoren definiert: Erkrankung (MP, RS und Kontrollen), Alter (54–61, 62–66, 67–72 und 73–80 Jahre), Krankheitsdauer (0–4, 5–11, 12–19 und 20–33 Jahre) und Punktwert des UPDRS-III im OFF-Zustand (0–14, 15–29, 30–44 und 45–65 Punkte). Diese Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Erkrankung ( $F_{(12,90)} 3,018$ ;  $p = 0,001$ ). Es wurden keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen bei den anderen Faktoren gefunden.

Um den Haupteffekt Erkrankung weiter zu untersuchen, erfolgte eine univariate ANOVA mit dem Zwischenfaktor Erkrankung (3 Level: MP, RS und Kontrollen) für die  $R^2$ -Werte jeder Kernregion (Nucleus caudatus, Thalamus, Putamen, Pallidum, Nucleus ruber, SN) mit anschließender *post hoc*-Korrekturen nach Bonferroni. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Diese Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Nucleus caudatus ( $F_{(2,94)} 13,691$ ;  $p < 0,001$ ), das Pallidum ( $F_{(2,94)} 14,176$ ;  $p < 0,001$ ), den Nucleus ruber ( $F_{(2,94)} 10,527$ ;  $p < 0,001$ ) und die SN ( $F_{(2,94)} 8,968$ ;  $p < 0,001$ ).

Post-hoc-Analysen mit einer Bonferroni-Korrektur zeigten einen signifikanten Anstieg von  $R^2$  bei RS-Patienten, verglichen mit MP-Patienten und Kontrollen, im Pallidum ( $p < 0,001$ ) und Nucleus ruber ( $p < 0,001$ ). Ein Anstieg von  $R^2$  bestand auch bei RS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen im Nucleus caudatus ( $p < 0,001$ ) und SN ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren ergaben Post-hoc-Analysen signifikant erhöhte  $R^2$ -Werte bei MP-Patienten im Vergleich zu Kontrollen im Nucleus caudatus ( $p < 0,001$ ) und SN ( $p < 0,001$ ).

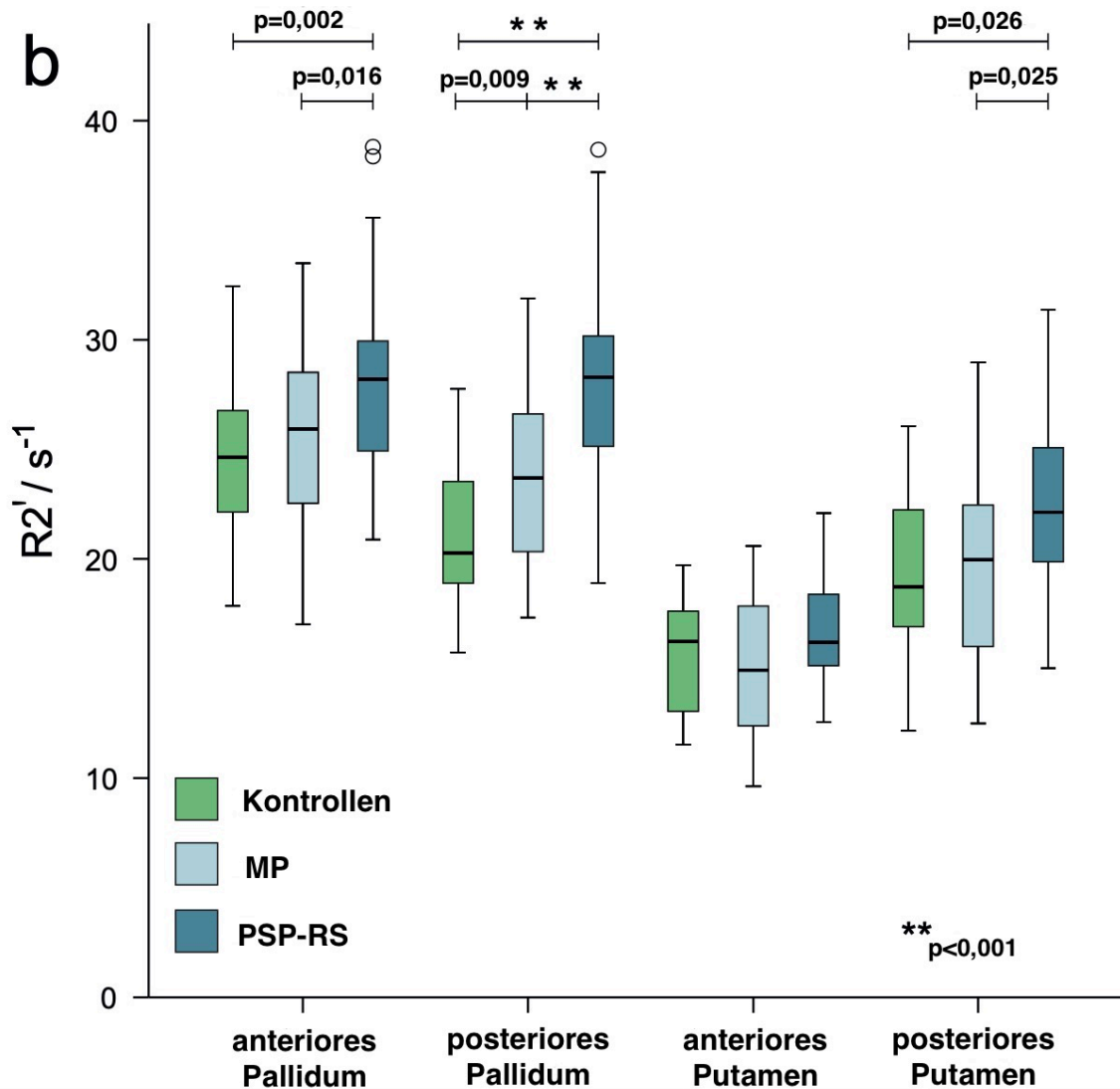
**Abbildung 4a** fasst die ROI-basierten  $R^2$ -Werte bei RS, MP und Kontrollen zusammen.



**Abbildung 4a:** Durchschnittliche  $R2'$ -Werte der Marklagerregionen von Patienten und Kontrollen. Signifikante Unterschiede wurden durch \*\* ( $p < 0,001$ ) gekennzeichnet. MP = Morbus Parkinson; PSP-RS = Progressive Supranukleäre Blickparese vom Richardson-Typ

Identische Analysen wurden angewendet, um jeweils unabhängig die anterioren und posterioren Anteile des Pallidums und Putamens zu berücksichtigen: Die Analysen ergaben einen signifikanten Haupteffekt für das anteriore Pallidum ( $F_{(2,94)} 6,471$ ;  $p = 0,002$ ), das posteriore Pallidum ( $F_{(2,94)} 23,222$ ;  $p < 0,001$ ) und das posteriore Putamen ( $F_{(2,94)} 4,441$ ;  $p = 0,014$ ). Es wurden keine statistisch signifikanten Haupteffekte im anterioren Putamen ( $F_{(2,94)} 2,131$ ;  $p = 0,124$ ) gefunden.

Post-hoc-Analysen mit einer Bonferroni-Korrektur zeigten einen signifikanten Anstieg für  $R2'$  bei RS-Patienten, verglichen mit MP-Patienten und Kontrollen, im anterioren Pallidum ( $p=0,016$  für den Vergleich von RS-Patienten mit MP-Patienten;  $p = 0,002$  für den Vergleich von RS-Patienten mit Kontrollen), posterioren Pallidum ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche) und posterioren Putamen ( $p = 0,025$  für den Vergleich von RS-Patienten mit MP-Patienten;  $p = 0,026$  für den Vergleich von RS-Patienten mit MP-Patienten). Post-hoc-Analysen zeigten außerdem einen signifikanten Anstieg von  $R2'$  bei MP-Patienten, verglichen mit Kontrollen, im posterioren Pallidum ( $p = 0,009$ ) (**Abbildung 4b**).



**Abbildung 4b:** Durchschnittliche  $R^2$ -Werte in den anterioren und posterioren Anteilen des Palladiums und Putamens von Patienten und Kontrollen. Signifikante Unterschiede wurden durch \*\* ( $p < 0,001$ ) gekennzeichnet. MP = Morbus Parkinson; PSP-RS = Progressive Supranukleäre Blickparese vom Richardson-Typ

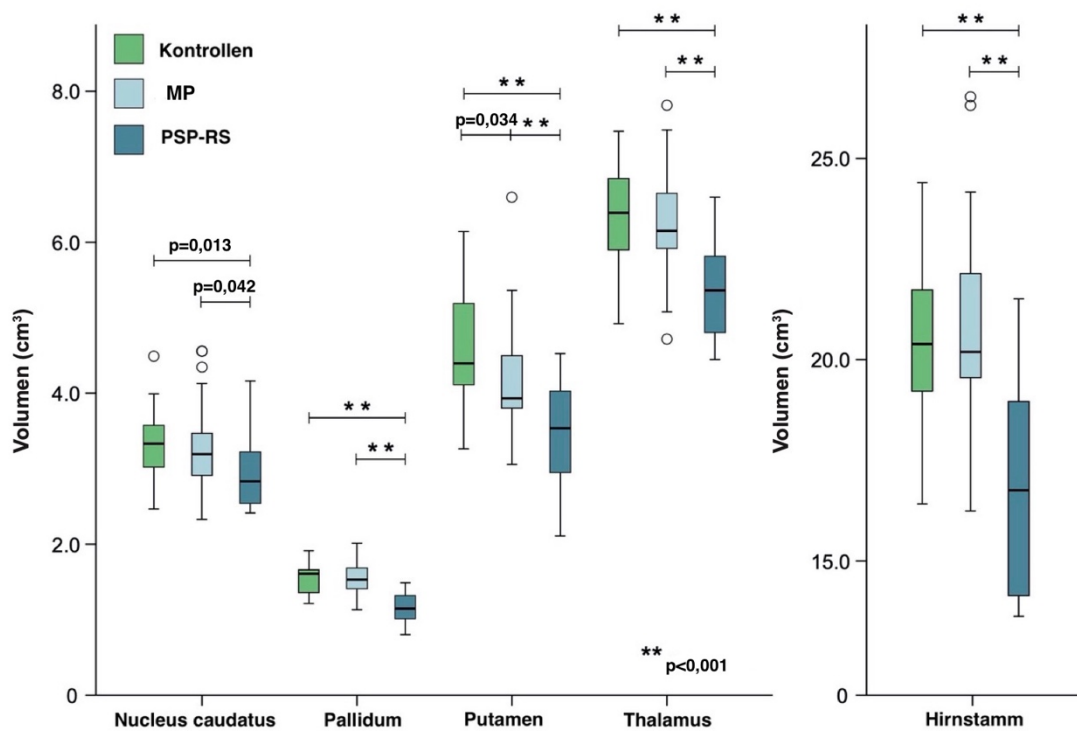
#### 4.4 Atrophie-Raten in den subkortikalen Kernen und im Hirnstamm

Eine multivariate Varianzanalyse wurde für die volumetrischen Messungen der subkortikalen Kerne des Großhirns (Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen und Thalamus) und für den Hirnstamm mit identischen Faktoren wie für die  $R^2$ -Werte durchgeführt. Diese Analyse ergab einen signifikanten Effekt für den Faktor Erkrankung ( $F_{(10,92)} 2,675$ ,  $p = 0,006$ ) und eine signifikante Interaktion von Erkrankung\*Alter ( $F_{(10,92)} 1,932$ ,  $p = 0,050$ ). Es wurden keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen für die anderen Faktoren beobachtet [Alter ( $F_{(15,14)} 1,528$ ,  $p = 0,103$ )].

Als nächstes wurde eine univariate ANOVA für die Volumen-Messungen jeder einzelnen Kernregion mit dem Zwischenfaktor Erkrankung (3 Level: MP, RS und Kontrollen) durchgeführt. Diese Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Nucleus caudatus ( $F_{(2,94)} 4,647$ ,  $p = 0,012$ ), Pallidum ( $F_{(2,94)} 33,693$ ,  $p < 0,001$ ), Putamen ( $F_{(2,94)} 17,144$ ,  $p < 0,001$ ), Thalamus ( $F_{(2,94)} 17,958$ ,  $p < 0,001$ ) und Hirnstamm ( $F_{(2,94)} 23,100$ ,  $p < 0,001$ ).

Post-hoc-Analysen mit einer Bonferroni-Korrektur zeigten signifikante Atrophien bei RS-Patienten, verglichen mit MP-Patienten und Kontrollen, im Nucleus caudatus ( $p = 0,042$  für den Vergleich von RS-Patienten mit Kontrollen;  $p = 0,013$  für den Vergleich von RS-Patienten mit MP-Patienten), Pallidum ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche), Putamen ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche), Thalamus ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche) und Hirnstamm ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche). Post-hoc-Analysen ergaben zudem eine signifikante Abnahme des Volumens im Putamen bei MP-Patienten, verglichen mit Kontrollen ( $p = 0,034$ ).

**Abbildung 5** zeigt die Ergebnisse der volumetrischen Analyse bei RS, MP und Kontrollen.



**Abbildung 5:** Durchschnittliche Volumina in cm<sup>3</sup> von Patienten und Kontrollen. Signifikante Unterschiede wurden durch \*\* ( $p < 0,001$ ) gekennzeichnet, sofern nicht anders notiert. MP = Morbus Parkinson; PSP-RS = Progressive Supranukleäre Blickparese vom Richardson-Typ

#### 4.5 Korrelation von R<sup>2</sup>'-Werten und Volumetrie

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den R<sup>2</sup>'-Werten und volumetrischen Werten in den einzelnen Regionen, inklusive der anterioren und posterioren Anteile von Pallidum und Putamen, gefunden.

#### 4.6 Korrelation von R<sup>2</sup>'-Werten und Volumetrie mit klinischen Parametern

R<sup>2</sup>'-Werte in der SN beim MP korrelierten mit dem motorischen Teil des UPDRS ( $r = 0,227$ ,  $p = 0,026$ ). Es wurde keine Korrelation zwischen der Volumetrie und dem klinischem Schweregrad gefunden.

#### 4.7 Lineare Diskriminanzanalyse

Ziel der linearen Diskriminanzanalyse (LDA) war es, zunächst nur auf Grundlage der  $R2'$ -Werte, dann auf Grundlage der Volumetrie, und schlussendlich auf Grundlage der Kombination beider eine Zuordnung zu den drei Diagnose-Gruppen vorzunehmen. Die Bewertung *richtig* oder *falsch* orientierte sich dabei an der klinisch definierten Gruppenzugehörigkeit.

Im ersten LDA-Modell wurden die  $R2'$ -Werte der ROIs aus Nucleus caudatus, Pallidum, SN und Nucleus ruber geprüft, diese hatten einen signifikanten Haupteffekt gezeigt (siehe Kapitel 4.4.). Die Richtigkeit der Gesamtklassifizierung lag bei 64,9 % (RS = 81,8 %).

Im zweiten LDA-Modell wurden die volumetrischen Daten von Nucleus caudatus, Thalamus, Pallidum, Putamen und Hirnstamm geprüft (mit signifikantem Haupteffekt siehe Kapitel 4.5.). Die Richtigkeit der Gesamtklassifikation lag bei 75,3 % (RS = 86,4 %).

Im endgültigen LDA-Modell wurden  $R2'$ -Werte und die volumetrischen Daten kombiniert in den oben genannten Regionen geprüft und ergaben eine Richtigkeit der Gesamtklassifikation von 86,6 % (RS = 90,9 %).

So konnten im endgültigen LDA-Modell von den 22 RS-Patienten 20 mithilfe der Klassifikationsmatrix korrekt zugeordnet werden, 2 wurden fälschlich der MP-Gruppe zugeordnet. Von den 45 MP-Patienten wurden 38 richtig zugeordnet, 6 fälschlicherweise den Kontrollen und 1 der RS-Gruppe zugeordnet. Von den 30 Kontrollen wurden 26 korrekt erkannt, 3 wurden der MP-Gruppe und 1 der RS-Gruppe zugeordnet.

Die Wahrscheinlichkeitswerte für alle Gruppen basierend auf kombinierten  $R2'$ - und Volumendaten werden in **Tabelle 2** gezeigt.

**Tabelle 2:**

	Durch R2'- und Volumendaten vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit, n (%)		
Klinische Klassifikation (n)	Kontrollen	MP	RS
Kontrollen (30)	<b>26 (86,7)</b>	3 (10,0)	1 (3,3)
MP (45)	6 (13,3)	<b>38 (84,4)</b>	1 (2,2)
RS (22)	0	2 (9,1)	<b>20 (90,9)</b>

**Tabelle 2:** Diagnostische Klassifikationsmatrix, basierend auf kombinierten R2'- und Volumendaten. Die Klassifikation der Teilnehmer nach ihren R2'-Daten und volumetrischen Daten wird in Bezug auf ihre klinische Diagnose gezeigt. Die Reihen stehen für die klinische Diagnose und die Spalten für die Diagnose, die durch R2' und Volumetrie vorhergesagt wird. Fettgedruckte Werte zeigen die korrekte Diagnose an.

## 5 Diskussion

Entsprechend der in der Einleitung formulierten Fragestellung zeigt die vorliegende Datenanalyse, dass

- 1) die Differenzierung von Gesunden und Patienten mit MP und RS mithilfe der  $R2'$ -Relaxometrie sowie volumetrischer Messungen in den Basalganglien, Thalamus und Hirnstamm unterstützt wird.
- 2) allein durch die  $R2'$ -Relaxometrie eine richtige Diagnosezuordnung in 64,9 % erfolgen konnte (beim RS in 81,8 %). Durch die volumetrischen Daten allein gelang die richtige Gruppenzuordnung in 75,3 % (RS = 86,4 %).
- 3) die Kombination beider Modalitäten in 86,6 % (RS = 90,9 %) eine richtige Gruppenzuordnung erlaubte, was somit eine Überlegenheit in der Differenzierung im Vergleich zu jeder Modalität allein beweist.

### 5.1 Interpretation der relaxometrischen Ergebnisse

Die reversible transversale Relaxationsrate ( $R2'$ ) zeigt sich als eine in der klinischen Routine effizient einsetzbare MRT-Sequenz, die nach Sedlacik et al. 2014 eine hohe Korrelation zum histopathologisch bestimmten Eisengehalt in den subkortikalen Kernen aufweist. Um den potenziellen Fehler der physiologischen altersabhängigen Akkumulation von zerebralem Eisen auszugleichen, wurden nur Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, die mindestens 50 Jahre alt waren mit einer Kontrollgruppe gleichen Alters zum Vergleich.

Basierend auf den eisenabhängigen  $R2'$ -Werten wurden in dieser Studie bei RS-Patienten signifikant erhöhte Eisenablagerungen im Pallidum, im Nucleus caudatus, in der Substantia nigra und im Nucleus ruber im Vergleich zu Patienten mit MP und Kontrollen nachgewiesen. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen, die  $T2'$  und  $R2^*$ -basiert ebenfalls erhöhte Eisenablagerungen im Pallidum und Nucleus caudatus bei PSP-Patienten nachwiesen (Lee et al. 2013, Boelmans et al. 2012). Lee et al. 2017 stellten neben Eisenablagerungen in der Substantia nigra zusätzliche Eisenablagerungen in dem in dieser Studie nicht untersuchten Nucleus subthalamicus und dem Nucleus dentatus fest.

Auch suszeptibilitätsbasierte MRT-Sequenzen (susceptibility weighted imaging, SWI, und quantitative susceptibility mapping, QSM) ergaben bei PSP-Patienten signifikante Erhöhungen der eisenabhängigen Signale im Mittelhirn (Nucleus ruber, Substantia nigra) sowie Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen, Nucleus dentatus und Nucleus subthalamicus im Vergleich zu anderen Parkinsonsyndromen. Hierbei zeigten sich Eisenablagerungen im Nucleus ruber als besonders effektiv in der Unterscheidung zu MSA und MP (Krishnan et al. 2024, Sjöström et al. 2019, Mazzucchi et al. 2019).

Die R2'-Relaxometrie im Putamen der RS-Patienten stellte sich in dieser Arbeit komplex dar. Auch wenn in der Analyse des gesamten Putamens keine Unterschiede in den R2'-Signalen gefunden wurden, zeigte sich isoliert im posterioren Anteil des Putamens ein signifikanter R2'-Anstieg. In Bezug auf seine funktionelle und neurochemische Organisation umfasst der Anteil hinter der Kommissur den sensomotorischen Bereich, der dopaminergen Input von nigrostriatalen Neuronen erhält. In Übereinstimmung hierzu wies die funktionelle MR-Bildgebung eine deutliche Reduktion der Konnektivität zwischen dem dorsalen Tegmentum des Mittelhirns und dem Putamen bei PSP nach (Gardner et al. 2013).

Zusätzliche Evidenz für den erhöhten Eisengehalt in der tiefen grauen Substanz und Substantia nigra bei PSP-Patienten stammt aus *postmortem* Untersuchungen mittels MR-Mikroskopie sowie hochmagnetischen Feldstärken und Spektroskopie von gefrorenen postmortalen Gewebeproben. Dexter et al. 1991 wiesen in pathologischen Untersuchungen bei der PSP, aber nicht beim MP, erhöhte totale Eisenlevel neben der SN auch im Nucleus caudatus und Putamen nach. Auch in weiteren pathologischen Studien, mit allerdings nur sehr geringen Fallzahlen, korrespondierte eine regional spezifische Verminderung des T2-Wertes mit einer vermehrten Ablagerung von Ferritin-Eisen in Putamen und Pallidum (Coffey et al. 1989) sowie im Nucleus caudatus und der Substantia nigra Pars compacta (Drayer et al. 1986b).

Foroutan et al. zeigten 2013 in MRT-Untersuchungen mit Ultrahochfeldstärke (21,1 T) deutliche Veränderungen in der Substantia nigra und im Pallidum bei PSP-Patienten im Vergleich mit Kontrollen durch eine Verminderung der T2- und T2\*-Relaxationszeiten. In histologischen Nachuntersuchungen korrelierte dies mit einem erhöhten Eisengehalt.

In dieser Studie bezogen wir uns ausschließlich auf das PSP-RS. Eine QSM-basierte Studie konnte bereits Unterschiede verschiedener PSP-Subtypen aufweisen mit einem höheren Eisengehalt im Nucleus ruber und Nucleus dentatus beim PSP-RS als bei Patienten mit PSP-progressive gait freezing, MP und kortikobasalem Syndrom (Sato et al. 2023).

In der Abgrenzung von MP-Patienten zu Kontrollen konnte diese Studie einen erhöhten nigralen Eisengehalt  $R2'$ -basiert nachweisen, passend zu den bereits erwähnten pathologischen Studien (in Übersicht bei Zucca et al. 2017, Sian-Hülsmann et al. 2011) und früheren eisensensitiven MRT-Studien (Heim et al. 2017, Guan et al. 2022, Kim et al. 2021, Uchida et al. 2020, Li et al. 2022, Chen et al. 2023, Cheng et al. 2020, in Übersicht bei Lee und Kovacs 2024).

Allerdings konnte ein kleiner Anteil an Studien dies nicht bestätigen (Dashtipour et al. 2015, Marxreiter et al. 2023, Du et al. 2022) und zum Teil wurde auch eine Überlappung mit gesunden Kontrollen berichtet. Als Grund hierfür wird diskutiert, dass neuronale Degeneration mit konsekutiven Gliosen die T2-Relaxationszeiten verlängern und daher dem Anstieg der Relaxationsraten entgegenwirken könnte. Dadurch könnten MP-Patienten in späten Erkrankungsstadien niedrigere nigrale Relaxationsraten aufweisen als Patienten in frühen Erkrankungsstadien (Esterhammer et al. 2015).

Zudem werden mögliche Störfaktoren durch die medikamentöse Therapie angenommen (Du et al. 2022, Wang et al. 2022), den Gebrauch verschiedener Aufnahmeparameter (Fu et al. 2021) oder eine möglicherweise zu geringe Kohortengröße (Marxreiter et al. 2023).

In der hier vorliegenden Studie wurde bei MP-Patienten eine positive Korrelation zwischen den  $R2'$ -Werten in der Substantia nigra als Ausmaß der Eisenablagerung und dem UPDRS-III-Score gefunden, passend zu dem Ergebnis von Wallis et al. 2008 und Ghassaban et al. 2019.

Auch weitere eisensensitive Studien konnten nachweisen, dass die Eisenakkumulation in der Substantia nigra bei MP-Patienten positiv mit der Krankheitsschwere korreliert (Wieler et al. 2015, Fu et al. 2021, Chen et al. 2023, Du et al. 2018).

Da ein Anstieg des UPDRS-III-Scores im Zusammenhang mit dem Krankheitsstadium steht, könnte die MR-Relaxometrie ein potentieller Marker werden, um die Krankheitsprogression

beim MP zu überwachen. Es werden longitudinale Studien benötigt, um diesbezüglich weitere Klarheit zu schaffen.

In postmortalen und in eisensensitiven MRT-Studien wurde eine Diskrepanz bei der Eisenakkumulation in anderen Hirnkernen als der Substantia nigra nachgewiesen (Sian-Hülsmann et al. 2011, Wang et al. 2016, Lee und Kovacs 2024, Zeng et al. 2024).

Meine Ergebnisse zeigten signifikant erhöhte  $R2'$ -Werte im Vergleich zu Kontrollen im Nucleus caudatus sowie im posterioren Pallidum. Als mögliche Ursache für diese Inkonsistenz wird diskutiert, dass die tiefen Hirnkerne in unterschiedlichen Stadien der Parkinson-Erkrankung pathologisch involviert sind (Braak et al. 2004). So könnten verschiedene Verteilungsmuster der Eisenablagerung zu unterschiedlichen Krankheitsstadien gehören (Dashtipour et al. 2015, Sjöström et al. 2019). Guan et al. 2017 stellten beispielsweise fest, dass in frühen Erkrankungsstadien stärkere Eisenablagerung in der Substantia nigra Pars compacta bestehen, mit zunehmenden Krankheitsstadien aber auch die Substantia nigra Pars reticulata, der Nucleus ruber und das Pallidum betroffen sind.

Zusätzlich bestanden bei verschiedenen MP Subtypen unterschiedliche Muster in der Eisenablagerung. So zeigte sich beim Akinetisch-Rigiden-Typ eine höhere Eisenablagerung im Pallidum als beim Tremor-Dominanz-Typ (Xiong et al. 2020).

## 5.2 Interpretation der volumetrischen Ergebnisse

In Übereinstimmung mit früheren Studien (Lee et al. 2013, Gröschel et al. 2004) ließ sich in dieser Arbeit eine deutliche Atrophie der Basalganglien (Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen), des Thalamus und des Hirnstamms bei RS-Patienten im Vergleich zu MP-Patienten und Kontrollen nachweisen. Mithilfe der linearen Diskriminanzanalyse gelang eine richtige Gruppenzuordnung allein aufgrund der volumetrischen Ergebnisse in 75,3 % (RS = 86,4 %), einem besseren Ergebnis als mit den relaxometrischen Werten allein. Da die Durchführung der Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) Sequenz für die volumetrischen Messungen automatisch erfolgt, ist sie weniger zeitaufwendig und stör anfällig im Vergleich zu den relaxometrischen Messungen. Die Anforderungen an die Durchführbarkeit in der klinischen Routinediagnostik sind somit gegeben.

Gröschel et al. fanden 2004 eine signifikante Reduktion des Volumens im gesamten Gehirn, Hirnstamm, Mittelhirn und der frontalen grauen Substanz bei Patienten mit PSP.

Eine Vielzahl weiterer Studien haben zudem eine kortikale Atrophie bei PSP-RS beschrieben, insbesondere mit Betonung des Frontallappens. Desweiteren wurde in Übereinstimmung mit dieser Arbeit eine Atrophie subkortikaler Strukturen (Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Nucleus subthalamicus und Thalamus) festgestellt (in Übersicht bei Whitwell et al. 2017).

Dies passt zu den pathologischen Resultaten von Dickson 2012, wonach eine ausgeprägte Atrophie im Pallidum, Thalamus, Nucleus subthalamicus, Nucleus ruber, Tectum des Mittelhirns und Nucleus dentatus bei der PSP aber nicht beim MP nachgewiesen wurde. Der Zellverlust im Nucleus caudatus und Putamen ist insbesondere bei der PSP ausgeprägt, beim MP selten oder leicht. Die Substantia nigra ist bei beiden Krankheiten stark von der Neurodegeneration betroffen.

In einer kombinierten Bestimmung zeigte sich bei PSP-Patienten die Suszeptibilität von Pallidum und Substantia nigra erhöht sowie die Mittelhirnfläche signifikant reduziert, sodass PSP und MP Patienten voneinander abgegrenzt werden konnten (Azuma et al. 2019).

Bei Lee et al. 2013 ergaben quantitative Bestimmungen des regionalen Volumens sowie des Eisengehaltes (Messungen mit T1 und R2\*) topographische Unterschiede im Eisengehalt und eine Atrophie insbesondere im Pallidum und Nucleus Caudatus bei PSP-Patienten. Im Pallidum wurde eine negative Korrelation von R2\* und Volumen nachgewiesen.

Meine Daten ergaben im Gegensatz hierzu keine Korrelation zwischen den Daten der MR-Relaxometrie und Volumetrie. Auch eine Korrelation zum klinischen Schweregrad gelang nur mit der MR-Relaxometrie und nicht Volumetrie. Die Bestimmung von Eisenablagerungen und Atrophieraten scheinen sich somit in ihrer Aussagekraft in der multimodalen Bildgebung zu ergänzen.

Ein direkter Vergleich zu anderen Studien wird eingeschränkt durch die Tatsache, dass wir uns aufgrund der eindeutigeren klinischen Diagnostizierbarkeit gemäß der bereits beschriebenen Diagnosekriterien auf den RS-Phänotypen fokussierten, anstatt auf das größere

Spektrum aller PSP-Varianten. Es wurde bereits festgestellt, dass die Muster der Atrophie sich je nach PSP-Subtyp unterscheiden (Steizin et al. 2017, Agosta et al. 2010).

In pathologischen Untersuchungen zeigen die PSP-Varianten mit frontalen kortikalen Syndromen stärkere kortikale Pathologien als das RS. Bei PSP-P und PSP-PGF bestehen weniger kortikale Pathologien, dafür eine schwerere Degeneration der Basalganglien (Pallidum, Nucleus subthalamicus und Substantia nigra) (Dickson et al. 2010).

### 5.3 Konsequenzen aus den Ergebnissen für Diagnostik und Therapie

Durch die Kombination aus nigralen Eisen-Messungen und weiteren quantitativen MR-Parametern, die sensitiv für ergänzende Gewebecharakteristiken sind (wie Atrophie-Messungen oder Bestimmungen des Diffusionsverhaltens von Wassermolekülen entlang der Nervenfaserbündel), wurde auch in anderen multimodalen Studien eine bessere Diskrimination von degenerativem Parkinson-Syndromen erreicht (Peran et al. 2010, Du et al. 2011, Esterhammer et al. 2015).

In dieser Arbeit wurden Unterschiede nicht nur im Gruppenniveau gefunden, sondern auch in einer Einzelfallanalyse konnte eine hohe Trennschärfe erreicht werden. Daraus könnte sich auch individual-diagnostisch ein praktischer Nutzen für die Patienten ergeben.

Um durch therapeutische Interventionen den auslösenden Pathomechanismus so früh wie möglich anzugreifen, hat eine frühe Diagnosestellung hohe Priorität. Dies erzeugt ein dringliches Bedürfnis für valide Biomarker mit prädiktiver Geltung für die MP-Diagnose (Poewe et al. 2017, Heim et al. 2017).

Eine Studie mit MP Patienten sowie asymptomatischen LRRK2- und Parkin-Mutationsträgern fand gleichermaßen erhöhte R2\*-Werte in der SN sowohl bei MP als auch den asymptomatischen Mutationsträgern im Vergleich mit Kontrollen (Pyatigorskaya et al. 2015). Laut Biondetti et al. 2021 bestehen Hinweise für eine Prodromalphase von 9,6 Jahren mit Eisenablagerungen in der SN Pars compacta. Hierdurch würden sich relaxometrische Messungen bereits als Marker zur Bestimmung der nigrostriatalen Eisenakkumulation bei präklinischen Mutationsträgern oder als Screeningmethode in einer größeren Bevölkerung anbieten.

Zudem ergaben sich Hinweise auf zerebrale Eisenablagerungen als möglicher prognostischer Faktor für Levodopa induzierte Dyskinesien und nicht-motorische Symptome wie Schlafstörung, autonome Dysfunktion sowie Demenz (Zeng et al 2024).

Weiterhin kann der Nutzen von Eisen-Chelatoren zur Neuroprotektion mithilfe relaxometrischer Sequenzen überprüft werden. In klinischen Studien deutete sich zunächst ein vorteilhafter Effekt des Eisenchelators Deferipron an, der zu einer Abnahme der Eisenakkumulation in spezifischen Hirnregionen (gemessen mit eisensensitiven MR-Sequenzen) sowie einer Symptomverbesserung bei Parkinson-Patienten führte (Devos et al. 2014, Moreau et al. 2013, Ward et al. 2014).

In der großen internationalen Folgestudie FAIRPARK-II (Devos et al. 2022) führte die Behandlung mit Eisen-Chelatoren allerdings zu einer Symptomverschlechterung bei Patienten mit früher Levodopa-naiver Erkrankung, weshalb ein besseres Verständnis über das Auftreten zerebraler Eisenablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen umso relevanter erscheint.

#### 5.4 Limitationen

Bei der Interpretation der Bildgebungsdaten müssen einschränkend mehrere Limitationen berücksichtigt werden: Ein wesentlicher Kritikpunkt ist die Tatsache, dass die MP und RS-Diagnosen klinisch gestellt wurden und damit einer gewissen diagnostischen Unsicherheit unterworfen sind. Den Goldstandard einer neuropathologischen Verifizierung erfüllen die Patientenkollektive nicht. Um die bestmögliche klinische Diagnosestellung zu gewährleisten, wurden ausschließlich Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Diagnose in diese Arbeit einbezogen. Die Diagnosestellung erfolgte nach denen zum Untersuchungszeitpunkt gängigen klinischen Diagnosekriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBBC, Gibb und Lees 1988) und des National Institute of Neurological Disorders and Stroke und der Society for PSP (NINDS-SPSP, Litvan et al. 1996a), die bei erfahrenen Untersuchern für den MP und PSP-RS Sensitivitäten und Spezifitäten von über 90 % aufweisen (Hughes 2002, Höglinger et al. 2017). Auch wenn vor allem Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien des RS und MP mit klinisch deutlichem Krankheitsbild untersucht wurden, sind Fehldiagnosen nicht vollends ausgeschlossen. Es benötigt daher

weitere longitudinale Follow-up-Studien mit histopathologischer Verifizierung der Diagnose und einem größtmöglichen Patientenkollektiv, insbesondere auch der zahlenmäßig unterlegenen atypischen Parkinson-Syndrome.

Eine Relaxometrie-Studie bei MP und asymptomatischen Mutationsträgern fand gleichermaßen erhöhte R2\*-Werte in der SN (Pyatigorskaya et al. 2015). Dies weist darauf hin, dass relaxometrische Messungen bereits als Marker zur Bestimmung der nigrostriatalen Eisenakkumulation in präklinischen Erkrankungsstadien genutzt werden könnten. Hierzu ist der Beitrag dieser Arbeit gering, da vor allem Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien des RS und MP mit klinisch deutlichem Krankheitsbild untersucht wurden. Auch deshalb werden Längsschnittstudien benötigt, die den Krankheitsverlauf mit seinen strukturellen Veränderungen weiter erforschen und hiermit auch pathophysiologische Fragen näher beleuchten könnten. Durch frühestmögliche Diagnosestellung gelänge es womöglich, mit therapeutischen Interventionen den auslösenden Pathomechanismus so früh wie möglich anzugreifen.

Es besteht die Vermutung, dass MP-Patienten in fortgeschrittenen Stadien niedrigere nigrale Relaxationsraten als Patienten in frühen Stadien aufweisen könnten, da eine neuronale Degeneration mit konsekutiver Gliose die T2-Relaxationszeiten verlängert und daher dem Anstieg der Relaxationsraten entgegenspielen könnte (Esterhammer et al. 2015). Diesbezüglich müssten T2-Relaxationszeiten in späteren Erkrankungsstadien womöglich kritisch betrachtet werden. In dieser Arbeit ergab sich allerdings bei den MP-Patienten eine positive Korrelation zwischen der R2'-Relaxationsrate und dem UPDRS-III als Marker für die Schwere der motorischen Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Eine Korrelation zur Erkrankungsdauer bestand nicht. Auch in diesem Fall zeigt sich ein Vorteil der multimodalen Bildgebung, in der ergänzend Atrophie-Bestimmungen, die sich aus der Gliosierung ergeben, erfolgen.

Da wir uns nur auf den RS-Subtyp innerhalb des PSP-Spektrums (Williams und Lees 2009) fokussierten, können keine Schlüsse für die Differentialdiagnostik von anderen PSP-Subtypen, wie zum Beispiel dem PSP-Parkinsonismus zum MP, gezogen werden. Da sich diese klinisch nochmals stärker ähneln, ist hier eine apparative Unterstützung der klinischen Diagnosestellung ungemein wichtig. In zukünftigen Studien sollten daher auch andere PSP-Kategorien berücksichtigt werden.

Für die verwendeten R2'-Karten besteht eine eingeschränkte räumliche Auflösung mit Artefakt-Anfälligkeit im Grenzbereich von Luft und Hirngewebe. Daher konnten einzelne Hirnstrukturen nicht untersucht werden, die bei der PSP aus neuropathologischer Sicht von Interesse wären – beispielsweise der Nucleus subthalamicus und der Nucleus dentatus (Dickson 2012).

Die volumetrischen Messungen dieser Arbeit erfolgten automatisch. Die R2'-ROIs wurden manuell platziert. Hierbei sind menschliche Fehler nicht ausgeschlossen. Dieser Weg wurde im Gegensatz zu einer automatischen Segmentierung bevorzugt, um der individuellen Mikroanatomie Rechnung zu tragen. Zudem bestand eine hohe Interrater-Reliabilität, d. h. die Übereinstimmung zwischen den manuell segmentierten ROIs der beiden Untersucher war sehr hoch.

## 6 Zusammenfassung

### Fragestellung:

Die klinische Differenzierung von Parkinson-Syndromen kann durch MR-Bildgebungstechniken, die zerebrale Eisenakkumulation sowie eine Atrophie ausgewählter Hirnregionen darstellen, technisch unterstützt werden. Untersucht wurde, ob die Kombination aus MR-Relaxometrie und Volumetrie besser zwischen der Parkinson-Krankheit (MP) und dem Richardson-Syndrom (RS) diskriminieren kann als die jeweilige Modalität alleine.

### Methoden:

Bei 45 MP Patienten, 22 RS Patienten sowie 30 altersgemittelten gesunden Kontrollen wurden quantitative R2'-Werte als Maß für eine Eisenakkumulation sowie volumetrische Daten in subkortikalen Kernen des Großhirns und Hirnstamm mittels 3 Tesla-Magnetresonanztomographie gemessen. Multivariate Varianzanalysen und eine lineare Diskriminanzanalyse (LDA) erfolgten zur Vorhersage der klinischen Diagnose, zunächst basierend auf den R2'-Werten, dann basierend auf den regionalen Volumenbestimmungen und schlussendlich auf einer Kombination dieser beiden.

### Ergebnisse:

Die R2'-Werte waren bei RS- und MP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen im Nucleus caudatus und der Substantia nigra erhöht. RS-Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen und MP-Patienten zusätzlich erhöhte Werte im Pallidum und dem Nucleus ruber. Zudem wurde eine signifikante Atrophie im Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen, Thalamus und Hirnstamm bei RS-Patienten festgestellt. Die schrittweise LDA zeigte die höchste Unterscheidungsschärfe in der Kombination aus MR-Relaxometrie und -Volumetrie und erlaubte eine korrekte Zuordnung in 86,6% (für das Richardson's Syndrom in 90,0%).

### Diskussion:

Die Kombination aus MR-Relaxometrie und Volumetrie diskriminiert besser zwischen Patienten mit RS, MP und Kontrollen als die jeweilige Modalität alleine. Die fehlende Korrelation zwischen der MR-Relaxometrie und Volumetrie lässt darauf schließen, dass sich Eisenakkumulation und Atrophieraten in ihrer Aussagekraft ergänzen. Eine multimodale MR-Bildgebung könnte somit eine Strategie sein, um die diagnostische Präzision der Parkinson-Syndrome zu verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

- Agosta, F, VS Kostić, S Galantucci, Š Mesaroš, M Svetel, E Pagani, E Stefanova, M Filippi. “The in Vivo Distribution of Brain Tissue Loss in Richardson’s Syndrome and PSP-Parkinsonism: A VBM-DAR<sup>TEL</sup> Study.” *European Journal of Neuroscience* 32, no. 4 (2010): 640–647.
- Aguirre, P, NP Mena, CM Carrasco, Y Muñoz, P Pérez-Henríquez, RA Morales, BK Casels, C Méndez-Gálvez, O García-Beltrán, C González-Billault, MT Núñez. “Iron Chelators and Antioxidants Regenerate Neuritic Tree and Nigrostriatal Fibers of MPP+/MPTP-Lesioned Dopaminergic Neurons.” *PLOS ONE* 10, no. 12 (December 14, 2015): e0144848.
- Ahmadi, S, II Ebralidze, Z She, HB Kraatz. “Electrochemical Studies of Tau Protein-Iron Interactions—Potential Implications for Alzheimer’s Disease.” *Electrochimica Acta* 236 (May 10, 2017): 384–393.
- Ali F, PR Martin, H Botha, JE Ahlskog, JH Bower, JY Masumoto, D Maraganore, A Hassan, S Eggers, BF Boeve. “Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy.” *Mov. Disord.* 34(8) August 2019): 1144-1153.
- Azuma M, T Hirai, T Nakaura, M Kitajima, S Yamashita, M Hashimoto, K Yamada, H Uetani, Y Yamashita, Y Wang. “Combining quantitative susceptibility mapping to the morphometric index in differentiating between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease.” *J Neurol Sci.* 15;406 (November 2019):116443.
- Biondetti E, MD Santin, R Valabrègue, G Mangone, R Gaurav, N Pyatigorskaya, M Hutchison, L Yahia-Cherif, N Villain, MO Habert, I Arnulf, S Leu-Semenescu, P Dodet, M Vila, JC Corvol, M Vidailhet, S Lehéricy. “The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease.” *Brain.* 29;144(10): (November 2021): 3114-3125.
- Blin, P, C Dureau-Pournin, A Foubert-Samier, A Grolleau, E Corbillon, J Jové, R Lassalle, P Robinson, N Poutignat, C Droz-Perroteau, N Moore. “Parkinson’s Disease Incidence and Prevalence Assessment in France Using the National Healthcare Insurance Database.” *European Journal of Neurology* 22, no. 3 (March 2015): 464–471.
- Boelmans, K, B Holst, M Hackius, J Finsterbusch, C Gerloff, J Fiehler, A Münchau. “Brain Iron Deposition Fingerprints in Parkinson’s Disease and Progressive Supranuclear Palsy.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27, no. 3 (March 2012): 421–427.
- Braak, H, E Ghebremedhin, U Rüb, H Bratzke, K Del Tredici. “Stages in the Development of Parkinson’s Disease-Related Pathology.” *Cell and Tissue Research* 318, no. 1 (October 2004): 121–134.
- Cabantchik, ZI, C Moreau, D Devos. “Iron Chelation For Diseases Of Regional Siderosis.” *Blood* 122, no. 21 (November 15, 2013): 3435–3435.

- Chen M, Y Wang, C Zhang, J Li, Z Li, X Guan, J Bao, Y Zhang, J Cheng, H Wei. "Free water and iron content in the substantia nigra at different stages of Parkinson's disease." *Eur J Radiol.* 167 (October 2023):111030.
- Cheng Q, J Huang, J Liang, M Ma, Q Zhao, X Lei, C Shi, L Luo. „Evaluation of abnormal iron distribution in specific regions in the brains of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping and R2\* mapping." *Exp Ther Med.* 19(6) (June 2020):3778-3786.
- Coffey, CE, S Alston, ER Heinz, PC Burger. "Brain Iron in Progressive Supranuclear Palsy: Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Neuropathological Findings." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1, no. 4 (1989): 400–404.
- Dashtipour, K, M Liu, C Kani, P Dalaie, A Obenaus, D Simmons, NM Gatto, M Zarifi. "Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease." *Parkinson's Disease* 2015 (2015): 324843.
- Devos, D, C Moreau, JC Devedjian, J Kluza, M Petrault, C Laloux, A Jonneaux, G Ryckewaert, G Garçon, N Rouaix, A Duhamel, P Jissendi, K Dujardin, F Auger, L Ravasi, L Hopes, G Grolez, W Firdaus, B Sablonnière, I Strubi-Vuillaume, N Zahr, A Destée, JC Corvol, D Pörtl, M Leist, C Rose, L Defebvre, Ph Marchetti, ZI Cabantchik, R Bordet. "Targeting Chelatable Iron as a Therapeutic Modality in Parkinson's Disease." *Antioxidants & Redox Signaling* 21, no. 2 (July 10, 2014): 195–210.
- Devos D, J Labreuche, O Rascol, JC Corvol, A Duhamel, P Guyon Delannoy, W Poewe, Y Compta, N Pavese, E Růžička, P Dušek, B Post, BR Bloem, D Berg, W Maetzler, M Otto, MO Habert, S Lehericy, J Ferreira, R Dodel, C Tranchant, A Eusebio, S Thobois, AR Marques, WG Meissner, F Ory-Magne, U Walter, RMA de Bie, M Gago, D Vilas, J Kulisevsky, C Januario, MVS Coelho, S Behnke, P Worth, K Seppi, T Ouk, C Potey, C Leclercq, R Viard, G Kuchcinski, R Lopes, JP Pruvo, P Pigny, G Garçon, O Simonin, J Carpentier, AS Rolland, D Nyholm, C Scherfler, JF Mangin, M Chupin, R Bordet, DT Dexter, C Fradette, M Spino, F Tricta, S Ayton, AI Bush, JC Devedjian, JA Duce, I Cabantchik, L Defebvre, D Deplanque, C Moreau. "FAIRPARK-II Study Group. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease." *N Engl J Med.* 1;387(22): (December 2022):2045-2055.
- Dexter, DT, A Carayon, F Javoy-Agid, Y Agid, FR Wells, SE Daniel, AJ Lees, P Jenner, CD Marsden. "ALTERATIONS IN THE LEVELS OF IRON, FERRITIN AND OTHER TRACE METALS IN PARKINSON'S DISEASE AND OTHER NEURODEGENERATIVE DISEASES AFFECTING THE BASAL GANGLIA." *Brain* 114, no. 4 (1991): 1953–1975.
- Dexter, DT, FR Wells, AJ Lees, F Agid, Y Agid, P Jenner, CD Marsden. "Increased Nigral Iron Content and Alterations in Other Metal Ions Occurring in Brain in Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 52, no. 6 (June 1989): 1830–1836.

- Dickson, DW. "Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2012; no. 2(8):a009258.
- Dickson, DW, Z Ahmed, AA Algom, Y Tsuboi, KA Josephs. "Neuropathology of Variants of Progressive Supranuclear Palsy." Current Opinion in Neurology 23, no. 4 (August 2010): 394–400.
- Diener, HC, N Putzki, H Ackermann, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2008.
- Dixon, SJ, KM Lemberg, MR Lamprecht, R Skouta, EM Zaitsev, CE Gleason, DN Patel, AJ Bauer, AM Cantley, WS Yang, B Morrison 3rd, BR Stockwell. "Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death." Cell 149, no. 5 (May 25, 2012): 1060–1072.
- Drayer, B, P Burger, R Darwin, S Riederer, R Herfkens, GA Johnson. "MRI of Brain Iron." AJR. American journal of roentgenology 147, no. 1 (July 1986): 103–110. a
- Drayer, B, W Olanow, P Burger, GA Johnson, R Herfkens, S Riederer. "Parkinson plus Syndrome: Diagnosis Using High Field MR Imaging of Brain Iron." Radiology 159, no. 2 (May 1, 1986): 493–498. b
- Du, G, MM Lewis, M Styner, ML Shaffer, S Sen, QX Yang, X Huang. "Combined R2\* and Diffusion Tensor Imaging Changes in the Substantia Nigra in Parkinson Disease." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 26, no. 9 (August 1, 2011): 1627–1632.
- Du G, MM Lewis, C Sica, L He, JR Connor, L Kong, RB Mailman, X Huang. "Distinct progression pattern of susceptibility MRI in the substantia nigra of Parkinson's patients." Mov Disord. 33(9) (September 2018):1423-1431.
- Du, G., E Wang, C Sica, H Chen, S De Jesus, MM Lewis, L Kong, J Connor, RB Mailman, X Huang. "Dynamics of Nigral Iron Accumulation in Parkinson's Disease: From Diagnosis to Late Stage." Mov Disord, 37 (2022): 1654-1662.
- Esterhammer, R, K Seppi, E Reiter, B Pinter, C Mueller, C Kremser, T Zitzelsberger, M Nocker, C Scherfler, W Poewe, M Schocke. "Potential of Diffusion Tensor Imaging and Relaxometry for the Detection of Specific Pathological Alterations in Parkinson's Disease (PD)." PLoS ONE 10, no. 12 (December 29, 2015).
- Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinsons disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163
- Faucheux, BA, ME Martin, C Beaumont, JJa Hauw, Y Agid, EC Hirsch. "Neuromelanin Associated Redox-Active Iron Is Increased in the Substantia Nigra of Patients with Parkinson's Disease." Journal of Neurochemistry 86, no. 5 (September 2003): 1142–1148.

- Fernández-Seara, MA, FW Wehrli. “Postprocessing Technique to Correct for Background Gradients in Image-Based R\*(2) Measurements.” *Magnetic Resonance in Medicine* 44, no. 3 (September 2000): 358–366.
- Foley PB, DJ Hare, KL Double. “A brief history of brain iron accumulation in Parkinson disease and related disorders.” *J Neural Transm (Vienna)* 129(5-6) (June 2022): 505-520.
- Folstein, MF, SE Folstein, PR McHugh. “‘Mini-Mental State’. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician.” *Journal of Psychiatric Research* 12, no. 3 (November 1975): 189–198.
- Friedman, A, J Galazka-Friedman, D Koziorowski. “Iron as a Cause of Parkinson Disease - a Myth or a Well Established Hypothesis?” *Parkinsonism & Related Disorders* 15 Suppl 3 (December 2009): S212-214.
- Fu X, W Deng, X Cui, X Zhou, W Song, M Pan, X Chi, J Xu, Y Jiang, Q Wang, Y Xu. “Time-Specific Pattern of Iron Deposition in Different Regions in Parkinson's Disease Measured by Quantitative Susceptibility Mapping.” *Front Neurol.* 4;12 (August 2021):631210.
- Gałazka-Friedman, J, ER Bauminger, A Friedman, M Barcikowska, D Hechel, I Nowik. “Iron in parkinsonian and control substantia nigra—A mössbauer spectroscopy study.” *Movement Disorders* 11, no. 1 (1996): 8–16.
- Gardner, RC, AL Boxer, A Trujillo, JB Mirsky, CC Guo, ED Gennatas, HW Heuer, E Fine, J Zhou, JH Kramer, BL Miller, WW Seeley. “Intrinsic Connectivity Network Disruption in Progressive Supranuclear Palsy.” *Annals of Neurology* 73, no. 5 (May 2013): 603–616.
- Gelb, J, E Oliver, S Gilman. “Diagnostic Criteria for Parkinson Disease.” *Archives of Neurology* 56, no. 1 (January 1, 1999): 33.
- Ghassaban K, N He, SK Sethi, P Huang, S Chen, F Yan, EM Haacke. “Regional High Iron in the Substantia Nigra Differentiates Parkinson's Disease Patients From Healthy Controls.” *Front Aging Neurosci.* 27;11 (May 2019):106.
- Gibb, WR, AJ Lees. “The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson’s Disease.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51, no. 6 (June 1, 1988): 745–752.
- Good, PF, CW Olanow, DP Perl. “Neuromelanin-Containing Neurons of the Substantia Nigra Accumulate Iron and Aluminum in Parkinson’s Disease: A LAMMA Study.” *Brain Research* 593, no. 2 (October 16, 1992): 343–346.
- Griffiths, PD, BR Dobson, GR Jones, DT Clarke. “Iron in the Basal Ganglia in Parkinson’s Disease: An in Vitro Study Using Extended X-Ray Absorption Fine Structure and Cryo-Electron Microscopy.” *Brain* 122, no. 4 (April 1, 1999): 667–673.

- Gröschel, K, TK Hauser, A Luft, N Patronas, J Dichgans, I Litvan, JB Schulz. “Magnetic Resonance Imaging-Based Volumetry Differentiates Progressive Supranuclear Palsy from Corticobasal Degeneration.” *NeuroImage* 21, no. 2 (February 2004): 714–724.
- Gröschel, K, A Kastrup, I Litvan, JB Schulz. “Penguins and Hummingbirds: Midbrain Atrophy in Progressive Supranuclear Palsy.” *Neurology* 66, no. 6 (March 28, 2006): 949–950.
- Guan X, T Guo, C Zhou, J Wu, Q Zeng, K Li, X Luo, X Bai, H Wu, T Gao, L Gu, X Liu, Z Cao, J Wen, J Chen, H Wei, Y Zhang, C Liu, Z Song, Y Yan, J Pu, B Zhang, X Xu, M Zhang. Altered brain iron depositions from aging to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: A quantitative susceptibility mapping study. *Neuroimage*, 264 (1 Dcember 2022):119683.
- Guan X, M Xuan, Q Gu, P Huang, C Liu, N Wang, X Xu, W Luo, M Zhang. “Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping.” *NMR Biomed.* 30(4): (April 2017):10.1002/nbm.3489.
- Haacke, EM, NYC Cheng, MJ House, Q Liu, J Neelavalli, RJ Ogg, A Khan, M Ayaz, W Kirsch, A Obenaus. “Imaging Iron Stores in the Brain Using Magnetic Resonance Imaging.” *Magnetic Resonance Imaging* 23, no. 1 (January 2005): 1–25.
- Hallgren, B, P Sourander. “The Effect of Age on the Non-Haemin Iron in the Human Brain.” *Journal of Neurochemistry* 3, no. 1 (October 1958): 41–51.
- Halliwel, B. “Oxidative Stress and Neurodegeneration: Where Are We Now?” *Journal of Neurochemistry* 97, no. 6 (2006): 1634–1658.
- Hare, DJ, M Gerlach, P Riederer. “Considerations for Measuring Iron in Post-Mortem Tissue of Parkinson’s Disease Patients.” *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996) 119, no. 12 (December 2012): 1515–1521.
- Heim, B, F Krismer, R De Marzi, K Seppi. “Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Parkinson’s Disease.” *Journal of Neural Transmission* 124, no. 8 (2017): 915–964.
- Hernandez, DG, X Reed, AB Singleton. “Genetics in Parkinson Disease: Mendelian vs. Non-Mendelian Inheritance.” *Journal of neurochemistry* 139, no. Suppl 1 (October 2016): 59–74.
- Hoehn, MM, MD Yahr. “Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. 1967.” *Neurology* 50, no. 2 (February 1998): 318 and 16 pages following.
- Höglinger, GU, G Respondek, M Stamelou, C Kurz, KA Josephs, AE Lang, B Mollenhauer, U Müller, C Nilsson, JL Whitwell, T Arzberger, E Englund, E Gelpi, A Giese, DJ Irwin, WG Meissner, A Pantelyat, A Rajput, JC van Swieten, C Troakes, A Antonini, KP Bhatia, Y Bordelon, Y Compta, JC Corvol, C Colosimo, DW Dickson, R Dodel, L Ferguson, M Grossman, J Kassubek, F Krismer, J Levin, S Lorenzl, HR Morris, P Nestor, WH Oertel, W Poewe, G Rabinovici, JB

- Rowe, GD Schellenberg, K Seppi, T van Eimeren, GK Wenning, AL Boxer, LI Golbe, I Litvan, Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. “Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 32, no. 6 (2017): 853–864.
- Höglinger, G, C Trenkwalder et al. „Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.“ Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 10.07.2024)
- Hughes, AJ, SE Daniel, Y Ben-Shlomo, AJ Lees. “The Accuracy of Diagnosis of Parkinsonian Syndromes in a Specialist Movement Disorder Service.” *Brain: A Journal of Neurology* 125, no. Pt 4 (April 2002): 861–870.
- Jansen van Rensburg Z, S Abrahams, S Bardien *et al.* “Toxic Feedback Loop Involving Iron, Reactive Oxygen Species,  $\alpha$ -Synuclein and Neuromelanin in Parkinson’s Disease and Intervention with Turmeric.” *Mol Neurobiol* 58 (2021):5920–5936
- Jenkinson, M, CF Beckmann, TEJ Behrens, MW Woolrich, SM Smith. “FSL.” *NeuroImage* 62, no. 2 (August 15, 2012): 782–790.
- Josephs, KA, DW Dickson. “Diagnostic Accuracy of Progressive Supranuclear Palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy Brain Bank.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18, no. 9 (September 2003): 1018–1026.
- Kato, N, K Arai, T Hattori. “Study of the Rostral Midbrain Atrophy in Progressive Supranuclear Palsy.” *Journal of the Neurological Sciences* 210, no. 1–2 (June 15, 2003): 57–60.
- Kaur, D, F Yantiri, S Rajagopalan, J Kumar, J Qin Mo, R Boonplueang, V Viswanath, R Jacobs, L Yang, M Flint Beal, D DiMonte, I Volitaskis, L Ellerby, RA Cherny, AI Bush, JK Andersen. “Genetic or Pharmacological Iron Chelation Prevents MPTP-Induced Neurotoxicity in Vivo: A Novel Therapy for Parkinson’s Disease.” *Neuron* 37, no. 6 (March 27, 2003): 899–909.
- Kim M, S Yoo, D Kim, JW Cho, JS Kim, JH Ahn, JK Mun, I Choi, SK Lee, J Youn. “Extra-basal ganglia iron content and non-motor symptoms in drug-naïve, early Parkinson's disease.” *Neurol Sci*;42(12) (December 2021):5297-5304.
- Kovacs GG, MJ Lukic, DJ Irwin, T Arzberger, G Respondek, EB Lee, D Coughlin, A Giese, M Grossman, C Kurz, CT McMillan, E Gelpi E, Y Compta, JC van Swieten, LD Laat, C Troakes, S Al-Sarraj, JL Robinson, S Roeber, SX Xie, VM Lee, JQ Trojanowski, GU Höglinger. “Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy.” *Acta Neuropathol.* 140(2) (August 2020):99-119.
- Krishnan, S, SS George, V Radhakrishnan, *et al.* “Quantitative susceptibility mapping from basal ganglia and related structures: correlation with disease severity in progressive supranuclear palsy.” *Acta Neurol Belg* 124, 151–160 (2024).

- Lee, DG, MK Kam, SR Lee, HJ Lee, DS Lee “Peroxioredoxin 5 deficiency exacerbates iron overload-induced neuronal death via ER-mediated mitochondrial fission in mouse hippocampus.” *Cell Death Dis* 11, 204 (2020).
- Lee, JH, YH Han, BM Kang, CW Mun, SJ Lee, SK Baik. “Quantitative Assessment of Subcortical Atrophy and Iron Content in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinsonian Variant of Multiple System Atrophy.” *Journal of Neurology* 260, no. 8 (August 2013): 2094–2101.
- Lee, SH, CH Lyoo, S Jun Ahn, JO Rinne, M Sik Lee. “Brain Regional Iron Contents in Progressive Supranuclear Palsy.” *Parkinsonism & Related Disorders* 45 (December 2017): 28–32.
- Lee, S, GG Kovacs. “The Irony of Iron: The Element with Diverse Influence on Neurodegenerative Diseases.” *International Journal of Molecular Sciences*. 25(8) (2024):4269.
- Lei, P, S Ayton, DI Finkelstein, PA Adlard, CL Masters, AI Bush. “Tau Protein: Relevance to Parkinson’s Disease.” *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42, no. 11 (November 2010): 1775–1778.
- Lei, P, S Ayton, DI Finkelstein, L Spoerri, GD Ciccotosto, DK Wright, BXW Wong, PA Adlard, RA Cherny, LQ Lam, BR Roberts, I Volitakis, GF Egan, CA McLean, R Cappai, JA Duce, AI Bush. “Tau Deficiency Induces Parkinsonism with Dementia by Impairing APP-Mediated Iron Export.” *Nature Medicine* 18, no. 2 (January 29, 2012): 291–295.
- Levin, J, T Högen, AS Hillmer, B Bader, F Schmidt, F Kamp, HA Kretschmar, K Bötzel, A Giese. “Generation of Ferric Iron Links Oxidative Stress to  $\alpha$ -Synuclein Oligomer Formation.” *Journal of Parkinson’s Disease* 1, no. 2 (2011): 205–216.
- Lhermitte, J, WM Kraus, D McAlpine. “Original Papers: ON THE OCCURRENCE OF ABNORMAL DEPOSITS OF IRON IN THE BRAIN IN PARKINSONISM WITH SPECIAL REFERENCE TO ITS LOCALISATION.” *The Journal of Neurology and Psychopathology* 5, no. 19 (November 1924): 195–208.
- Li KR, J Avecillas-Chasin, TD Nguyen, KM Gillen, A Dimov, E Chang, C Skudin, BH Kopell, Y Wang, A Shtilbans. “Quantitative evaluation of brain iron accumulation in different stages of Parkinson's disease.” *J Neuroimaging*. 32(2) (March 2022): 363-371.
- Li, WJ, H Jiang, N Song, JX Xie. “Dose- and Time-Dependent Alpha-Synuclein Aggregation Induced by Ferric Iron in SK-N-SH Cells.” *Neuroscience Bulletin* 26, no. 3 (June 2010): 205–210.
- Litvan, I, Y Agid, D Calne, G Campbell, B Dubois, RC Duvoisin, CG Goetz, LI Golbe, J Grafman, JH Growdon, M Hallett, J Jankovic, NP Quinn, E Tolosa, DS Zee. “Clinical Research Criteria for the Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-

- Richardson-Olszewski Syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop.” *Neurology* 47, no. 1 (July 1996): 1–9. a
- Litvan, I, CA Mangone, A McKee, M Verny, A Parsa, K Jellinger, LD’Olhaberriague, KR Chaudhuri, RK Pearce. “Natural History of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome) and Clinical Predictors of Survival: A Clinicopathological Study.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 60, no. 6 (June 1996): 615–620. b
- Loeffler, DA, JR Connor, PL Juneau, BS Snyder, L Kanaley, AJ DeMaggio, H Nguyen, CM Brickman, PA LeWitt. “Transferrin and Iron in Normal, Alzheimer’s Disease, and Parkinson’s Disease Brain Regions.” *Journal of Neurochemistry* 65, no. 2 (1995): 710–716.
- Loitz, J. „Korrektur Lokaler Makroskopischer Magnetfeld-Inhomogenitäten bei der Bestimmung der Reversiblen Transversalen Relaxationsrate in der Magnetresonanztomographie.“ Bachelor Thesis. (2011).
- Mahoney-Sánchez, L, H Bouchaoui, S Ayton, D Devos, JA Duce, JC Devedjia. “Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson’s Disease.” *Progress in Neurobiology*, Volume 196, (2021): 101890, ISSN 0301-0082.
- Marxreiter F, V Lambrecht, A Mennecke, J Hanspach, J Jukic, M Regensburger, J Herrler, A German, J Kassubek, G Grön, HP Müller, FB Laun, A Dörfler, J Winkler, MA Schmidt. „Parkinson's disease or multiple system atrophy: potential separation by quantitative susceptibility mapping.” *Ther Adv Neurol Disord.* 22;16 (February 2023):17562864221143834.
- Mazzucchi S, D Frosini, M Costagli, E Del Prete, G Donatelli, P Cecchi, G Migaleddu, U Bonuccelli, R Ceravolo, M Cosottini. “Quantitative susceptibility mapping in atypical Parkinsonisms.” *Neuroimage Clin.* 2019; 24:101999. (Epub August 31, 2019).
- McFarland NR, CW Hess. “Recognizing Atypical Parkinsonisms: ‘Red Flags ’and Therapeutic Approaches.” *Seminars in neurology* 37, no. 2 (April 2017): 215–227.
- Morawski, M, C Meinecke, T Reinert, AC Dörffel, P Riederer, T Arendt, T Butz. “Determination of Trace Elements in the Human Substantia Nigra.” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 231, no. 1. *Nuclear Microprobe Technology and Applications* (April 1, 2005): 224–228.
- Mukherjee S, D Panda. “Contrasting Effects of Ferric and Ferrous Ions on Oligomerization and Droplet Formation of Tau: Implications in Tauopathies and Neurodegeneration.” *ACS Chem Neurosci.* 1;12(23) (December 2021): 4393-4405.
- Nath, U, Y Ben-Shlomo, RG Thomson, HR Morris, NW Wood, AJ Lees, DJ Burn. “The Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome) in the UK.” *Brain: A Journal of Neurology* 124, no. Pt 7 (July 2001): 1438–1449.

- Ndayisaba, A, C Kaindlstorfer, GK. Wenning. “Iron in Neurodegeneration – Cause or Consequence?” *Frontiers in Neuroscience* 13 (March 1, 2019). Accessed January 6, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405645/>.
- Oberschmidt, C, R Hilker, JS Kang. “Neues zu neurologischen Bewegungsstörungen 2011.” *Aktuelle Neurologie* 38, no. 5 (June 2011): 222–233.
- Oldfield, RC. “The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory.” *Neuropsychologia* 9, no. 1 (March 1, 1971): 97–113.
- Ordidge, RJ, JM Gorell, JC Deniau, RA Knight, JA Helpert. “Assessment of Relative Brain Iron Concentrations Using T2-Weighted and T2\*-Weighted MRI at 3 Tesla.” *Magnetic Resonance in Medicine* 32, no. 3 (September 1994): 335–341.
- Ott, M, V Gogvadze, S Orrenius, B Zhivotovsky. “Mitochondria, Oxidative Stress and Cell Death.” *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death* 12, no. 5 (May 2007): 913–922.
- Pastor, P, E Tolosa. “Progressive Supranuclear Palsy: Clinical and Genetic Aspects.” *Current Opinion in Neurology* 15, no. 4 (August 2002): 429–437.
- Péran, P, A Cherubini, F Assogna, F Piras, C Quattrocchi, A Peppe, P Celsis, O Rascol, JF Démonet, A Stefani, M Pierantozzi, FE Pontieri, C Caltagirone, G Spalletta, U Sabatini. “Magnetic Resonance Imaging Markers of Parkinson’s Disease Nigrostriatal Signature.” *Brain: A Journal of Neurology* 133, no. 11 (November 2010): 3423–3433.
- Pérez, M, JM Valpuesta, EM de Garcini, C Quintana, M Arrasate, JL López Carrascosa, A Rábano, J García de Yébenes, J Avila. “Ferritin Is Associated with the Aberrant Tau Filaments Present in Progressive Supranuclear Palsy.” *The American Journal of Pathology* 152, no. 6 (June 1998): 1531–1539.
- Poewe, W, K Seppi, CM Tanner, GM Halliday, P Brundin, J Volkmann, AE Schrag, AE Lang. “Parkinson Disease.” *Nature Reviews. Disease Primers* 3 (March 23, 2017): 17013.
- Postuma, RB, D Berg, M Stern, W Poewe, C Warren Olanow, W Oertel, J Obeso, K Marek, I Litvan, AE Lang, G Halliday, CG Goetz, T Gasser, B Dubois, P Chan, BR Bloem, CH Adler, G Deuschl. “MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson’s Disease.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30, no. 12 (October 2015): 1591–1601.
- Pyatigorskaya, N, M Sharman, JC Corvol, R Valabregue, L Yahia-Cherif, F Poupon, F Cormier-Dequaire, H Siebner, S Klebe, M Vidailhet, A Brice, S Lehericy. “High Nigral Iron Deposition in LRRK2 and Parkin Mutation Carriers Using R2\* Relaxometry.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30, no. 8 (July 2015): 1077–1084.
- Respondek, G, S Roeber, H Kretschmar, C Troakes, S Al-Sarraj, E Gelpi, C Gaig, W Zheng Chiu, JC van Swieten, WH Oertel, GU Höglinger. “Accuracy of the

National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and Neuroprotection and Natural History in Parkinson plus Syndromes Criteria for the Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28, no. 4 (April 2013): 504–509.

Richardson, JC, J Steele, J Olszewski. “SUPRANUCLEAR OPHTHALMOPLEGIA, PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. A CLINICAL REPORT ON EIGHT CASES OF ‘HETEROGENOUS SYSTEM DEGENERATION.’” *Transactions of the American Neurological Association* 88 (1963): 25–29.

Riederer, P, E Sofic, WD Rausch, B Schmidt, GP Reynolds, K Jellinger, MB Youdim. “Transition Metals, Ferritin, Glutathione, and Ascorbic Acid in Parkinsonian Brains.” *Journal of Neurochemistry* 52, no. 2 (February 1989): 515–520.

Rizzo G, M Copetti, S Arcuti, D Martino, A Fontana, G Logroscino. “Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis.” *Neurology*. 86 (2016):566–576.

Satoh R, SD Weigand, NTT Pham, F Ali, A Arani, ML Senjem, CR Jr Jack, JL Whitwell, KA Josephs. “Magnetic Susceptibility in Progressive Supranuclear Palsy Variants, Parkinson's Disease, and Corticobasal Syndrome.” *Mov Disord.*;38(12) (December 2023) :2282-2290.

Schenck, JF. “Magnetic Resonance Imaging of Brain Iron.” *Journal of the Neurological Sciences* 207, no. 1–2 (March 15, 2003): 99–102.

Schrag, A, Y Ben-Shlomo, NP Quinn. “Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy: A Cross-Sectional Study.” *Lancet* (London, England) 354, no. 9192 (November 20, 1999): 1771–1775.

Sedlacik, J, K Boelmans, U Löbel, B Holst, S Siemonsen, J Fiehler. “Reversible, Irreversible and Effective Transverse Relaxation Rates in Normal Aging Brain at 3T.” *NeuroImage* 84 (January 1, 2014): 1032–1041.

Seppi, K, W Poewe. “Brain Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Diagnosis of Parkinsonian Syndromes.” *Neuroimaging Clinics* 20, no. 1 (February 1, 2010): 29–55.

Sian-Hülsmann, J, S Mandel, MBH Youdim, P Riederer. “The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Parkinson’s Disease.” *Journal of Neurochemistry* 118, no. 6 (September 2011): 939–957.

Sjöström, H, Y Surova, M Nilsson, T Granberg, E Westman, D van Westen, P Svenningsson, O Hansson “Mapping of apparent susceptibility yields promising diagnostic separation of progressive supranuclear palsy from other causes of parkinsonism.” *Sci Rep* 9, 6079 (2019).

- Sofic, E, P Riederer, H Heinsen, H Beckmann, GP Reynolds, G Hebenstreit, MB Youdim. "Increased Iron (III) and Total Iron Content in Post Mortem Substantia Nigra of Parkinsonian Brain." *Journal of Neural Transmission* 74, no. 3 (1988): 199–205.
- Spatz, H. "Über den eisennachweis im gehirn, besonders in zentren des extrapyramidal-motorischen systems. I. Teil." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 77, no. 1 (December 1, 1922): 261–390.
- Stezin, A, A Lenka, K Jhunjhunwala, J Saini, PK Pal. "Advanced Structural Neuroimaging in Progressive Supranuclear Palsy: Where Do We Stand?" *Parkinsonism & Related Disorders* 36 (2017): 19–32.
- Uchida Y, H Kan, K Sakurai, S Inui, S Kobayashi, Y Akagawa, K Shibuya, Y Ueki, N Matsukawa. "Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease." *Mov Disord.* 35(8) (August 2020): 1396-1405.
- Uitti, RJ, AH Rajput, B Rozdilsky, M Bickis, T Wollin, WK Yuen. "Regional Metal Concentrations in Parkinson's Disease, Other Chronic Neurological Diseases, and Control Brains." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 16, no. 3 (August 1989): 310–314.
- Virameteekul S, T Revesz, Z Jaunmuktane, TT Warner, E De Pablo-Fernández. "Clinical Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease: Where Do We Stand?" *Mov Disord.* 38(4) (2023): 558-66.
- Wallis, LI, MNJ Paley, JM Graham, RA Grunewald, EL Wignall, HM Joy, PD Griffiths. "MRI Assessment of Basal Ganglia Iron Deposition in Parkinson's Disease." *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 28, no. 5 (November 2008): 1061–1067.
- Wang M, H Wang, J Wang, S Lu, C Li, X Zhong, N Wang, R Ge, Q Zheng, J Chen, H Wang. „Modified Iron Deposition in Nigrosomes by Pharmacotherapy for the Management of Parkinson's Disease." *Front Mol Biosci.* 7;9 (July 2022):908298.
- Wang, JY, QQ Zhuang, LB Zhu, H Zhu, T Li, R Li, SF Chen, CP Huang, X Zhang, JH Zhu. "Meta-Analysis of Brain Iron Levels of Parkinson's Disease Patients Determined by Postmortem and MRI Measurements." *Scientific Reports* 6 (November 9, 2016): 36669.
- Wang, Z, XG Luo, C Gao. "Utility of Susceptibility-Weighted Imaging in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Disorders." *Translational Neurodegeneration* 5 (October 7, 2016). Accessed January 7, 2021.
- Ward, RJ, FA Zucca, JH Duyn, RR Crichton, L Zecca. "The Role of Iron in Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders." *The Lancet. Neurology* 13, no. 10 (October 2014): 1045–1060.
- Wen, Y, Y Zhou, B Jiao, L Shen. "Genetics of Progressive Supranuclear Palsy: A Review." *Journal of Parkinsons Disorders*, 11(1) (February 2021):93-105.

- Whitwell, JL, CR Jack, JE Parisi, JL Gunter, SD Weigand, BF Boeve, JE Ahlskog, RC Petersen, DW Dickson, KA Josephs. “Midbrain Atrophy Is Not a Biomarker of Progressive Supranuclear Palsy Pathology.” *European Journal of Neurology* 20, no. 10 (October 2013): 1417–1422.
- Whitwell, JL, GU Höglinger, A Antonini, Y Bordelon, AL Boxer, C Colosimo, T van Eimeren, LI Golbe, J Kassubek, C Kurz, I Litvan, A Pantelyat, G Rabinovici, G Repondek, A Rominger, JB Rowe, M Stamelou, KA Josephs, Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. “Radiological Biomarkers for Diagnosis in PSP: Where Are We and Where Do We Need to Be?” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 32, no. 7 (July 2017): 955–971.
- Wieler, M, M Gee, WR Wayne Martin. “Longitudinal Midbrain Changes in Early Parkinson’s Disease: Iron Content Estimated from R2\*/MRI.” *Parkinsonism & Related Disorders* 21, no. 3 (March 2015): 179–183.
- Williams, DR, AJ Lees. “What Features Improve the Accuracy of the Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism (PSP-P)?” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25, no. 3 (February 15, 2010): 357–362.
- Williams, DR, AJ Lees. “Progressive Supranuclear Palsy: Clinicopathological Concepts and Diagnostic Challenges.” *The Lancet. Neurology* 8, no. 3 (March 2009): 270–279.
- Williams, R, CL Buchheit, NEJ Berman, SM LeVine. “Pathogenic Implications of Iron Accumulation in Multiple Sclerosis.” *Journal of Neurochemistry* 120, no. 1 (January 2012): 7–25.
- Xiong W, L Li, L Huang, Y Liu, Z Xia, X Zhou, B Tang, J Guo, L Lei. “Different iron deposition patterns in akinetic/rigid-dominant and tremor-dominant Parkinson’s disease.” *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 198 (2020,) 106181, ISSN 0303-8467.
- Zecca, L, M Gallorini, V Schünemann, AX Trautwein, M Gerlach, P Riederer, P Vezzoni, D Tampellini. “Iron, Neuromelanin and Ferritin Content in the Substantia Nigra of Normal Subjects at Different Ages: Consequences for Iron Storage and Neurodegenerative Processes.” *Journal of Neurochemistry* 76, no. 6 (March 2001): 1766–1773.
- Zecca, L, A Stroppolo, A Gatti, D Tampellini, M Toscani, M Gallorini, G Giaveri, P Arosio, Paolo S, RG Fariello, E Karatekin, MH Kleinman, N Turro, O Hornykiewicz, FA Zucca. “The Role of Iron and Copper Molecules in the Neuronal Vulnerability of Locus Coeruleus and Substantia Nigra during Aging.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, no. 26 (June 29, 2004): 9843–9848.
- Zeng, W, J Cai, L Zhang, Q Peng. “Iron Deposition in Parkinson’s Disease: A Mini-Review.” *Cell Mol Neurobiol* 44, 26 (2024).

- Zhang, K, Z Liang, C Wang, X Zhang, B Yu, X Liu. “Diagnostic validity of magnetic resonance parkinsonism index in differentiating patients with progressive supranuclear palsy from patients with Parkinson's disease.” *Parkinsonism Relat Disord.* 66 (2019):176-81
- Zhao Z. “Iron and oxidizing species in oxidative stress and Alzheimer's disease.” *Aging Med.* 2 (2019): 82–87.
- Zucca, FA, J Segura-Aguilar, E Ferrari, P Muñoz, I Paris, D Sulzer, Tz Sarna, L Casella, L Zecca. “Interactions of Iron, Dopamine and Neuromelanin Pathways in Brain Aging and Parkinson’s Disease.” *Progress in Neurobiology* 155 (August 2017): 96–119.
- Zucca, FA, R Vanna, FA Cupaioli, CBellei, A De Palma, D Di Silvestre, P Mauri, S Grassi, A Prinetti, L Casella, D Sulzer, L Zecca. “Neuromelanin Organelles Are Specialized Autolysosomes That Accumulate Undegraded Proteins and Lipids in Aging Human Brain and Are Likely Involved in Parkinson’s Disease.” *NPJ Parkinson’s disease* 4 (2018): 17.

## 8 Danksagung

Diese Arbeit nach geraumer Zeit und Hürden nun abgeschlossen zu haben, erfüllt mich mit großem Stolz. Ohne die Hilfe folgender Menschen wäre die Anfertigung meiner Dissertation nicht möglich gewesen.

Hierbei gilt mein besonderer Dank meinen Doktorvätern und Betreuern Herrn PD Dr. Heldmann, Prof. Dr. Alexander Münchau sowie PD Dr. Dr. Kai Boelmans für das Überlassen des Themas, ihre wertvolle Unterstützung, konstruktive Kritik und fachliche Kompetenz bei der Erstellung und dem Abschluss meiner Dissertation.

Zudem möchte ich Dr. Jan Sedlacik meinen Dank äußern für seine Hilfe bei technischen Fragestellungen im Rahmen der Umsetzung des praktischen Teils dieser Studie.

Außerdem gilt mein Dank all jenen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Meiner Familie und Freunden danke ich für ihren unermüdlichen Zuspruch. Sie gaben mir Motivation und haben stets an mich geglaubt.





## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....